

Avaliação da estabilidade físico-química e rotulagem de cremes contendo hidroquinona 5% manipulados em farmácias magistrais de Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais

Evaluation of the physicochemical stability of creams containing hydroquinone 5% manipulated in pharmacies in Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais

Recebido em: 6/5/2024

Aceito em: 17/9/2024

Anna Carolina Chaves Teodoro¹, Bruno César de Albuquerque Ugoline²

¹Unifasar: Centro Universitário Santa Rita, ²Faculdade Santa Rita - FASAR,
Universidade Federal de Ouro Preto
E-mail: annacarolina827@hotmail.com

ABSTRACT

Hydroquinone is currently the most prescribed topical depigmenting agent for treating skin hyperpigmentation. By inhibiting melanin synthesis, hydroquinone is responsible for reducing the production of skin pigment. Formulations containing this active ingredient face challenges regarding their chemical stability, particularly due to susceptibility to oxidation, which can affect their efficacy and even pose toxicity risks to patients. Given this instability, this study aimed to evaluate the physicochemical stability of formulations obtained from three compounding pharmacies in the municipality of Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais. The methodology involved analyzing the labeling, packaging, organoleptic and physicochemical characteristics of the formulations stored at a temperature of 8 ± 2 °C and 75% humidity for 90 days. The labeling of the formulations lacked some information required by current legislation, particularly concerning usage warnings. Only formulation C was stored in appropriate packaging (aluminum). Regarding pH, all formulations met the recommended standard. However, all formulations exhibited a reduction in viscosity, indicating instability during the study period, as this parameter can affect the release rate of the active ingredient. The formulations from pharmacy A showed lower spreadability compared to the other creams. In summary, the compounding pharmacies did not meet the stability parameters for the formulations. Additionally, none satisfactorily included the mandatory warnings on the labeling, which may influence storage conditions and promote hydroquinone oxidation. It is concluded that some of the analyzed parameters need to be reassessed, particularly concerning labeling and packaging of the formulations, to ensure consumers receive safe, effective, and higher-quality products.

Keywords: hydroquinone; magistral pharmacy; stability; hyperchromia; quality control.

RESUMO

A hidroquinona é o despigmentante de uso tópico mais prescrito na atualidade para tratar hiperpigmentações cutâneas. Por meio da inibição da síntese de melanina, a hidroquinona é responsável por inibir a produção do pigmento da pele. Formulações contendo esse ativo, encontram desafios

quanto à sua estabilidade química, principalmente com relação à suscetibilidade à oxidação, que pode afetar sua eficácia e até ser tóxico para o paciente. Diante da instabilidade mencionada, este trabalho objetivou avaliar a estabilidade físico-química das formulações obtidas em três farmácias magistrais do município de Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais. A metodologia consistiu em analisar a rotulagem, o acondicionamento; além das características organolépticas e físico-químicas das formulações armazenadas em temperatura de $8 \pm 2^\circ\text{C}$ e 75% de umidade, por 90 dias. A rotulagem das formulações não continha algumas informações exigidas pela legislação vigente, especialmente no que se refere às advertências de uso. Apenas a formulação C estava acondicionada em embalagem adequada (alumínio). Com relação ao pH, todas as formulações estavam dentro do padrão preconizado. Porém, todas as formulações apresentaram uma redução na viscosidade, indicando não serem estáveis durante o período de estudo, visto que tal parâmetro pode afetar a velocidade de liberação do ativo. As formulações da farmácia A apresentaram menor espalhabilidade quando comparada aos demais cremes. Em síntese, as farmácias magistrais não atenderam aos parâmetros de estabilidade das formulações. Além disso, nenhuma atendeu de forma satisfatória às advertências obrigatórias da rotulagem, o que pode influenciar na forma de armazenamento e favorecer a oxidação da hidroquinona. Conclui-se que alguns dos parâmetros analisados devem ser reavaliados, especialmente no que se refere à rotulagem e ao acondicionamento das formulações para garantir aos consumidores produtos seguros, eficazes e de maior qualidade.

Palavras-chave: hidroquinona; farmácia magistral; estabilidade; hipercromias; controle de qualidade.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a aparência física tem se tornado cada vez mais relevante e de importância na sociedade, sendo associada ao sentimento de felicidade. Em contrapartida, a insatisfação com a aparência está associada à frustração. As dermatoses destacam-se entre as patologias que mais atingem negativamente a autoestima, já que suas características são visíveis, podendo desencadear transtornos psicológicos nos indivíduos que são acometidos (1,2).

Grande parte da população apresenta algum distúrbio relacionado à pele, conhecidos por dermatoses. De acordo com a avaliação da prevalência de dermatoses realizada por Ferreira *et al.* (2022) (3), as dermatoses mais frequentes são as discromias que alteram a pigmentação cutânea, representadas por hiperpigmentação, conhecidas também por hipercromias ou hiper-melanoses, mantendo-se atrás somente dos tumores epiteliais, com porcentagens bem próximas de 30,4% e 32,1%, respectivamente (4–6).

As hiper-melanoses estão entre as três primeiras causas de busca por atendimento de saúde no Brasil. O perfil nosológico das consultas dermatológicas no território brasileiro de 2018, colocam as discromias entre os diagnósticos mais comuns, destacando-se o melasma

como uma das principais dermatoses estéticas, a qual gera uma grande procura ao atendimento dermatológico. Autores apontam que entre 15 e 35% das mulheres brasileiras adultas são afetadas pelo melasma. Para o tratamento de tal patologia, o agente clareador, hidroquinona, é o mais utilizado, considerado o padrão ouro e, atualmente o despigmentante cutâneo mais prescrito entre os dermatologistas (3,7,8).

O principal determinante para patologias de hiperpigmentação é a produção em excesso da melanina. Sua síntese, conhecida por melanogênese, ocorre dentro dos melanócitos, que estão presentes na epiderme, camada mais externa da pele. Devido à semelhança química com os precursores de melanina, a hidroquinona irá inibir a enzima tirosinase e será metabolizada nos melanócitos em substituição aos precursores. Em síntese, com a ausência da tirosinase, não será possível realizar a hidroxilação da L-tirosina a L-3,4- dihidroxifenilalanina (L-DOPA), um precursor importante na síntese de melanina, que não será oxidado a outro precursor, dopaquinona (DQ), impossibilitando a síntese de melanina, evitando a produção do pigmento cutâneo (9–12).

De acordo com a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (Abihpec, 2021)(13), um estudo realizado entre os anos de 2019 e 2020, demonstrou, que o Brasil é o quarto país com o maior consumo de cosméticos

no mundo. Os ativos com propriedades clareadoras ocupam uma posição de destaque no mercado de Referente ao aumento do consumo de cosméticos, a área magistral alcançou maior credibilidade dentro da população, sendo atualmente uma das áreas que mais crescem no ramo farmacêutico. Destaca-se, sobretudo, na elaboração de formulações que melhor atendem a individualidade dos pacientes, bem como aos mais diversos tipos de pele (14,15).

O elevado consumo da hidroquinona contrasta com suas dificuldades de formulação e produção como ativo cosmético. Segundo Oliveira *et al.* (2020) (15), estudos comparativos entre cremes industrializados de hidroquinona, e cremes adquiridos em farmácias magistrais revelam a instabilidade do ativo em ambos os casos. As formulações clareadoras, contendo hidroquinona, estão mais vulneráveis a instabilidades, devido à facilidade em sofrer oxidação quando em presença de luz, umidade e ar. A degradação do ativo é preocupante, uma vez que a instabilidade das formulações provoca a redução da eficácia do produto, ou até mesmo, leva à toxicidade do paciente (16–18).

No setor magistral, um dos principais desafios relacionados aos produtos cosméticos está relacionado à estabilidade das formulações e, por este motivo, com o objetivo de instituir as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácia, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou a Resolução N° 67, de 8 de outubro de 2007 (19) que oficializou o setor magistral (RDC N° 33, de 19 de abril de 2000). Esta Resolução

certifica aos medicamentos manipulados, maior qualidade e segurança, através da realização dos testes de controle de qualidade e testes de estabilidade físico-química dos produtos (18–20).

Em conformidade com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2008) (21), o estudo de estabilidade, realizado através dos testes físico-químicos (análise das características organolépticas, análise microbiológica, análise física e química: pH, viscosidade e centrifugação) permitem o desenvolvimento e aperfeiçoamento das formulações, e visam, detectar instabilidades físico-químicas susceptíveis de acontecer com as formulações desde sua fabricação, às condições de mercado, até o término de seu prazo de validade, mesmo em um curto espaço de tempo, sendo de grande importância para as farmácias magistrais que produzem formulações com prazo de validade restrito (21–23). Além de estimar de forma segura a validade do produto, as análises garantem aos consumidores produtos seguros, eficazes e de maior qualidade (18,22).

Diante dos desafios quanto à estabilidade de formulações contendo hidroquinona, este trabalho propõe a avaliação da estabilidade físico-química de cremes contendo hidroquinona 5% manipulados em farmácias magistrais do Município de Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais, analisando as características físico-químicas, além de avaliar aspectos da rotulagem e embalagem, em conformidade à legislação vigente.

MATERIAL E MÉTODO

O trabalho foi realizado no Laboratório de Práticas Farmacêuticas do Centro Universitário Santa Rita (UNIFASAR), situado em Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais. As formulações magistrais na base creme (Lanette® como sistema emulsionante) foram adquiridas em três farmácias de manipulação, contendo o ativo hidroquinona a 5%, e os mesmos excipientes e concentrações (Quadro 1), na forma farmacêutica creme, em embalagens de 60g.

Quadro 1. Composição das formulações magistrais contendo hidroquinona obtidas das farmácias

Componente	Fase	%
Álcool cetosteárilico sulfatado (Lanette N)	Oleosa	10,0
Vaselina líquida	Oleosa	15,0
BHT	Oleosa	0,05
Propilparabeno	Oleosa	0,1
Sorbitol 70%	Aquosa	10,0
Metilparabeno	Aquosa	0,1
Água destilada	Aquosa	qsp 100,0
Hidroquinona	-	5,0
Metabissulfito de sódio	-	0,2

Os códigos A, B e C foram utilizados com intuito de identificar as formulações avaliadas nas diferentes farmácias de manipulação, sem expor os estabelecimentos. Foram obtidas 3 amostras de cada farmácia, denominadas como Lotes 1, 2 e 3, e que foram produzidas com intervalos de 30 dias entre cada uma.

Foi utilizado um lote inicial da formulação adquirida na farmácia A para a realização de testes piloto, de caráter experimental, a fim de se padronizar os testes de qualidades a serem executados. Após os testes pilotos, os testes definitivos foram padronizados e executados conforme as normas farmacopeicas, em triplicatas.

As análises foram executadas durante a vigência do prazo de validade dos cremes, mantendo-os armazenados sob refrigeração (8 ± 2 °C e 75% de umidade) durante o intervalo de estudo. A execução dos testes ocorreu em quatro etapas, em tempos distintos, até 90 dias da produção das formulações, conforme o prazo de validade das amostras, todos os testes foram executados em temperatura ambiente. A primeira etapa, denominada tempo (0), foi realizada dentro de 24 horas após a manipulação do creme. Seguindo-se das etapas denominadas tempo (1), tempo (2) e tempo (3), realizadas aos 30, 60 e 90 dias após o tempo (0), respectivamente.

Foi realizada inicialmente uma análise das informações do rótulo e do material da embalagem dos três lotes adquiridos nas três farmácias (A, B e C), seguida pela realização dos testes de estabilidade nos tempos $t(0)$, $t(1)$, $t(2)$ e $t(3)$; sendo eles: determinação das características organolépticas, características físico-químicas e teste de centrifugação, descritos a seguir.

ANÁLISE DE ROTULAÇÃO E EMBALAGEM

Seguindo as normas da RDC nº 67/2007(19), as preparações magistrais devem conter informações essenciais em seus rótulos, sendo elas:

- A- Dados da farmácia (endereço do estabelecimento, identificação da farmácia e o Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas (C.N.P.J));
- B- Dados do farmacêutico responsável técnico (nome e o número de inscrição no Conselho Regional de Farmácia);
- C- Dados da data de manipulação (fabricação);
- D- Prazo de validade (vencimento);
- E- Advertências, como: “Conservar em geladeira”; “Agite antes de usar”; “Uso Interno”; “Uso Externo”, dentre outras.

Foi elaborada uma tabela (Tabela 1) contendo as informações a serem avaliadas sobre a presença das informações exigidas conforme a legislação e que devem conter nos rótulos dos produtos manipulados.

Tabela 1. Análise da conformidade dos rótulos das formulações contendo hidroquinona 5%, conforme RDC Nº 67/2007.

Informações essenciais conforme a RDC Nº 67/2007	Presença da informação no rótulo	Ausência da informação no rótulo
Componentes da formulação e respectivas concentrações	●	○
Número de unidades	●	○
Identificação da Farmácia	●	○
Endereço da Farmácia	●	○
C.N.P.J	●	○
Dados do paciente	●	○
Dados médicos	●	○
Data da Manipulação	●	○
Farmacêutico Responsável e nº de registro no CRF	●	○
Peso/Volume	●	○
Posologia	●	○
Prazo de validade	●	○

Legenda:

- Informação presente no rótulo da formulação;
- Informação ausente no rótulo da formulação.

Ainda de acordo a Resolução, foi elaborada uma tabela (Tabela 2) contendo as informações a serem avaliadas sobre o material das embalagens das formulações manipuladas e seu atendimento às normas da RDC para o acondicionamento de princípios ativos instáveis quimicamente, cujas embalagens visam reduzir o contato das formulações com a luz, o ar e umidade, conservando a estabilidade do produto(19).

Tabela 2. Análise do material presente na embalagem das formulações contendo hidroquinona 5%.

	Bisnaga Plástica	Bisnaga Metálica
Farmácia A	□	■
Farmácia B	□	■
Farmácia C	□	■

Legenda:

- Formulação acondicionada em Bisnaga Plástica;
- Formulação acondicionada em Bisnaga Metálica

DETERMINAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Para as análises visuais de aspecto, cor e odor, foi pesado 1 g da amostra (balança analítica Shimadzu, modelo BL3200H) das formulações semissólidas de hidroquinona 5%. Os parâmetros organolépticos avaliados consideraram critérios adaptados de Oliveira *et al.* (2020) (15): coloração (branco opaco - BO ou amarelo-amarronzado - AA); homogeneidade (Homogênea - HM ou Heterogênea - HT); consistência (Consistente - C ou Fluída - F); e odor (Inodora - I ou odor característico - OC).

TESTE DE CENTRIFUGAÇÃO

Os testes de centrifugação foram realizados a partir da centrifugação de 2 g da amostra inserida em tubo de ensaio sob rotação 3.000 rpm durante 30 minutos (centrífuga modelo DAIKI 80-2 B-DM), em temperatura ambiente (15,24).

Ao final do ensaio, as amostras foram analisadas macroscopicamente, observando-se a presença de separação de fases, sendo classificadas conforme especificações do Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos (21): (M) Amostra modificada, com separação de fases; (N) Amostra normal, sem separação de fases ou alterações em seu aspecto.

DETERMINAÇÃO DO pH

De acordo com o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (21), para determinação de pH em produtos semissólidos, é recomendado preparar uma solução aquosa da amostra em uma concentração pré-estabelecida. A determinação do pH das formulações foi realizada em uma dispersão das amostras a 10% em água destilada. O teste ocorreu em temperatura ambiente, utilizando um equipamento medidor de pH (Tecnonon, referência mPA210) (21).

TESTE DE VISCOSIDADE

O estudo de viscosidade foi realizado com um viscosímetro de orifício. Esse método consiste na medição do tempo de escoamento da amostra quando comparado com o tempo de escoamento da água. Utilizou-se um Copo Ford, orifício N°3, com uma abertura na parte inferior por onde o fluido composto por 5 g de amostra e 45 mL de água destilada (dispersão 1:10) se transcorreu (21).

Obstruindo-se a abertura inferior do copo, a amostra foi lentamente adicionada, até completar o volume do copo, nivelando-se a superfície da amostra com o auxílio de uma espátula. Para a obtenção dos resultados de forma simultânea, abriu-se a parte inferior do copo para o escoamento do fluido, e acionado o cronômetro (Traceable) para avaliar o tempo de escoamento do mesmo. Após a primeira interrupção do fluido, foi parado o cronômetro e registrado o tempo em segundos que o fluido levou para transcorrer (21,25).

A viscosidade cinemática foi calculada de acordo com a Lei de Stokes. A unidade da viscosidade cinemática é dada em m²/s (26). A determinação da Viscosidade Cinemática foi baseada na metodologia descrita por Ferreira *et al.* (2022) (25). Os resultados foram obtidos a partir da seguinte fórmula:

$$\text{Orifício N° 3} = 2,31 (t - 6,58)$$

As constantes definidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR 5849, 2015) (27) foram, respectivamente, 2,31 e 6,58, quando usado o orifício N°3 do copo ford, e o tempo (t) expresso em segundos (s). O objetivo da fórmula é realizar a conversão dos segundos para milímetro por segundo (mm/s).

$$1 \text{ mm/s} = 1 \text{ centistokes}$$

Após a conversão dos segundos para milímetro por segundo, utilizou-se para alcançar a viscosidade cinemática os termos de convenção: (28).

$$1 \text{ stokes} = 100 \text{ centistokes} = 1 \text{ cm}^2/\text{s} = 0,0001 \text{ m}^2/\text{s}$$

TESTE DE ESPALHABILIDADE

Para o teste de espalhabilidade foi empregada a metodologia de Muenzel *et al.* (1960), (29) com adaptações. Uma placa-molde, circular, de vidro (diâmetro = 2,5 cm; espessura = 0,5 cm), com orifício central de 2,5 cm de diâmetro, foi colocada sobre placa-suporte de vidro. Sob estas placas, uma folha de papel milimetrado foi posicionada. Foi pesado 1 g da amostra e esta introduzida no orifício da placa e a superfície nivelada com o auxílio de uma espátula. Posteriormente, a placa-molde foi cuidadosamente retirada, depositando-se um peso fixo de 1 kg sobre a amostra.

Após 1 minuto, foi determinado o diâmetro médio (d) ocupado pela amostra em duas posições opostas, com posterior cálculo do diâmetro médio. A espalhabilidade (E_i), determinada a temperatura ambiente foi calculada através da equação (15):

$$E_i = [(d^2) \cdot \pi] / 4$$

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram apresentados calculando-se a média e desvio padrão da média dos lotes por estabelecimento. Foram realizadas múltiplas comparações entre todas as amostras de creme, para as quais utilizou-se o programa *GraphPad Prism* versão 6.0, empregando-se o teste ANOVA com dois fatores seguido de pós-teste de Tukey. A escolha destes testes foi realizada de acordo com a

dispersão relativa dos dados na estatística descritiva e $p < 0,05$ foi considerado significativo (30).

RESULTADOS

ANÁLISE DA ROTULAGEM

Neste estudo, o rótulo das embalagens das formulações foi avaliado e as informações, compiladas (Tabela 3), bem como a avaliação das advertências presentes (Tabela 4), conforme as normas da RDC N° 67/2007 (19). De acordo com as análises de conformidade, nenhuma farmácia magistral apresentou de todas as informações de rotulagem exigidas pela resolução. Os produtos de todas as farmácias (A, B e C) não apresentaram informações quanto ao número de unidades e posologia da medicação. Adicionalmente, a farmácia A não apresentou os dados médicos. Já a farmácia B não apresentou o CNPJ do estabelecimento no rótulo. As formulações da farmácia C não apresentaram informação sobre ao prazo de validade. Quanto as advertências presentes nos rótulos, novamente, as farmácias não atenderam de forma satisfatória a resolução. Nenhuma farmácia apresentou, nos produtos, advertências sobre o uso exclusivamente noturno e sobre a proibição do uso durante a gestação. Ademais, a farmácia B e C não informaram que a formulação requer o uso de protetor solar e sobre o uso exclusivamente externo.

Tabela 3. Análise da conformidade dos rótulos das formulações contendo hidroquinona 5%, conforme RDC N° 67/2007.

Item	Formulação A	Formulação B	Formulação C
Componentes da formulação e respectivas concentrações	•	•	•
Número de unidades	○	○	○
Identificação da Farmácia	•	•	•
Endereço da Farmácia	•	•	•

Item	Formulação A	Formulação B	Formulação C
C.N.P.J	●	○	●
Dados do paciente	●	●	●
Dados médicos	○	○	●
Data da Manipulação	●	●	●
Farmacêutico Responsável e nº de registro no CRF	●	●	●
Peso/Volume	●	●	●
Posologia	○	○	○
Prazo de validade	●	●	○

Legenda:

- Informação presente no rótulo da formulação;
 - Informação ausente no rótulo da formulação.
- *Dado não considerado, considerando as que as fórmulas foram preparadas para o estudo.

Tabela 4. Análise das advertências presentes nos rótulos das formulações contendo hidroquinona 5%.

Advertências	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
Local de conservação	●	●	●
Uso do protetor solar	●	○	○
Uso noturno	○	○	○
Uso externo	●	○	○
Proibido usar durante a gestação	○	○	○

Legenda:

- Advertência presente no rótulo da formulação;
- Advertência ausente no rótulo da formulação.

ANÁLISE DA EMBALAGEM

As embalagens das formulações manipuladas foram analisadas quanto ao tipo de material (Tabela 5) e pode-se observar que somente a farmácia C acondicionou as formulações em bisnagas de alumínio, em todos os seus três lotes. Já as farmácias A e B armazenaram as formulações em bisnagas plásticas, em todos os três lotes.

Tabela 5. Resultados da análise do material da embalagem das formulações contendo hidroquinona 5%.

	Embalagem		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Farmácia A	□	□	□
Farmácia B	□	□	□
Farmácia C	■	■	■

Legenda:

- Formulação acondicionada em Bisnaga Plástica;
- Formulação acondicionada em Bisnaga Metálica.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

As formulações magistrais foram analisadas quanto às suas características organolépticas e são demonstradas na Figura 1 e apresentadas na Tabela 6, a seguir. Pode-se observar durante os 90 dias de estudo que nenhuma formulação (A, B e C) apresentaram variação de coloração, mantendo-se a coloração inicial, branco opaco, até o final das análises.

Ademais, as formulações demonstraram inodoras e homogêneas desde o início do estudo. Em contrapartida, somente a farmácia B, demonstrou variação quanto a consistência de suas formulações. A partir do t (1), as formulações do lote 2 e 3 apresentaram uma perda aparente de sua consistência. Já o lote 1 demonstrou a perda de sua consistência a partir do t (2). As formulações A e C se mantiveram consistentes durante todo o período de estudo.

Figura 1. Características organolépticas das amostras das farmácias A, B e C (n=3).



Legenda: A = lote 1 das farmácias A, B e C; B = lote 2 das farmácias A, B e C; C = lote 3 das farmácias A, B e C.

Tabela 6. Características organolépticas dos cremes de hidroquinona 5% manipulados.

Tempo	Características organolépticas	Farmácia A			Farmácia B			Farmácia C		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
	Coloração	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO
0	Homogeneidade	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM
	Consistência	C	C	C	C	C	C	F	F	F
	Odor	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	Coloração	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO
1	Homogeneidade	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM
	Consistência	C	C	C	C	F*	F*	F	F	F
	Odor	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	Coloração	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO
	Homogeneidade	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM
2	Consistência	C	C	C	F*	F*	F*	F	F	F
	Odor	I	I	I	I	I	I	I	I	I

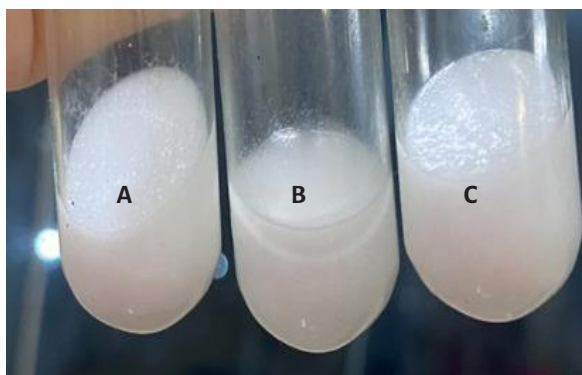
Tempo	Características organolépticas	Farmácia A			Farmácia B			Farmácia C		
		BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO
3	Coloração	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO	BO
	Homogeneidade	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM	HM
	Consistência	C	C	C	F*	F*	F*	F	F	F
	Odor	I	I	I	I	I	I	I	I	I

Legenda: t(0): 24 horas após a manipulação da formulação; t(1): 30 dias após t(0); t(2): 60 dias após t(0); t(3): 90 dias após t(0); BO: Branco opaco; HM: Homogêneo; C: Consistente; F: Fluida; I: Inodora.*Alteração comparada ao t(0).

ANÁLISE DA CENTRIFUGAÇÃO

Diante as análises, pode-se observar que somente as formulações da farmácia B, nos três lotes adquiridos para estudo, apresentaram separação de fases, após o t (0). Os resultados encontrados após a centrifugação das amostras foram demonstrados na Figura 2 e sumarizados na Tabela 7, a seguir.

Figura 2. Amostras das farmácias A, B e C, após teste de centrifugação.



Legenda: Em B, notar separação de fases da amostra adquirida na farmácia B com a formação de uma camada oleosa superior.

Tabela 7. Resultados da centrifugação das formulações contendo hidroquinona 5%.

		Centrifugação			
Lote 1	t(0)	t(1)	t(2)	t(3)	
Farmácia A	N	N	N	N	
Farmácia B	N	M*	M*	M*	
Farmácia C	N	N	N	N	
Lote 2	t(0)	t(1)	t(2)	t(3)	
Farmácia A	N	N	N	N	
Farmácia B	N	M*	M*	M*	
Farmácia C	N	N	N	N	
Lote 3	t(0)	t(1)	t(2)	t(3)	
Farmácia A	N	N	N	N	
Farmácia B	N	N	M*	M*	
Farmácia C	N	N	N	N	

Legenda: *Presença de alterações. t(0): 24 horas após a manipulação da formulação; t(1): 30 dias após t(0); t(2): 60 dias após t(0); t(3): 90 dias após; (N) Amostra normal, sem separação de fases ou alterações em seu aspecto; (M) Amostra modificada, com separação de fases.

ANÁLISE DO pH

Os valores de pH das formulações são apresentados na Figura 3. Pode-se observar que o pH das formulações A, B e C se manteve estável durante os 90 dias de estudo, permanecendo na faixa de pH ideal para formulações contendo hidroquinona entre 4,0 e 6,0.

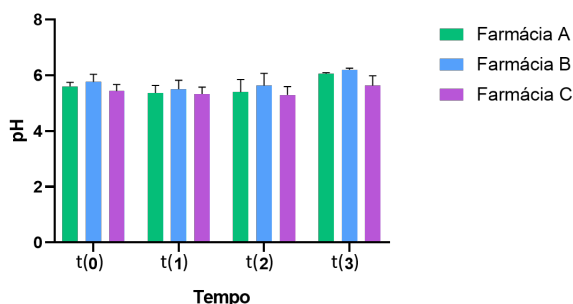


Figura 3: Análise de pH das formulações contendo hidroquinona 5% nas farmácias A, B e C. Cada barra representa a média ± desvio padrão da média, ANOVA com dois fatores, seguido do pós-teste de Tukey (n=3) (30). Legenda: t(0)= até 24 horas após a manipulação; t(1)= 30 dias após a manipulação; t(2)= 60 dias após a manipulação; t(3)= 90 dias após a manipulação. Fonte: Autoria própria, 2023.

ANÁLISE DA VISCOSIDADE

Os resultados da análise de viscosidade apontam que no t (0), a velocidade de escoamento entre a amostra da farmácia C quando comparada às formulações das farmácias A e B foi significativamente menor. Já no t (1), t (2) e t (3), a velocidade de escoamento entre as amostras não apresentou variação estatística significativa. Os resultados encontrados na análise da viscosidade das formulações são apresentados na Figura 4.

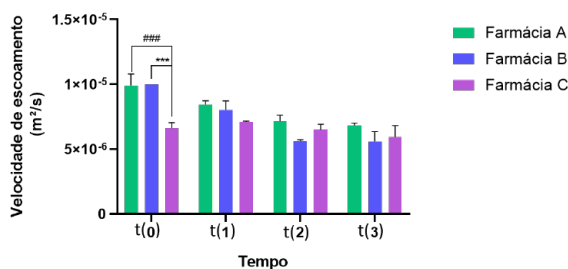


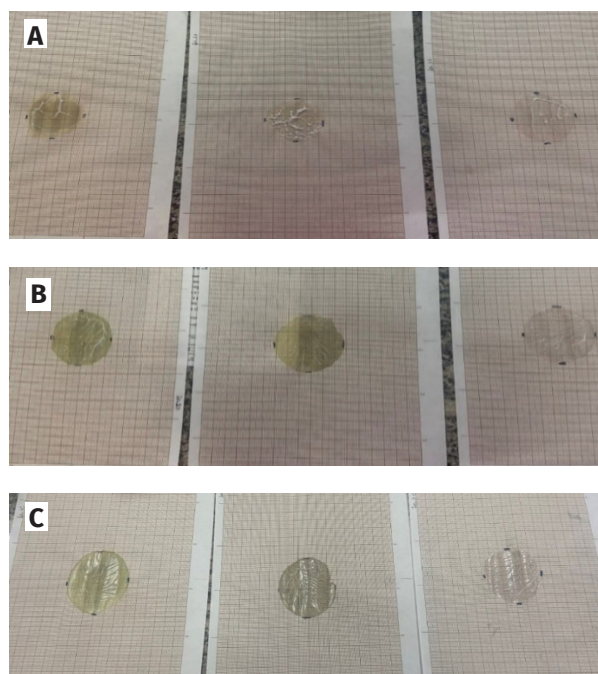
Figura 4: Análise da viscosidade das formulações contendo hidroquinona 5% nas farmácias A, B e C. Cada

barra representa a média ± desvio padrão da média, ANOVA com dois fatores, seguido do pós-teste de Tukey (n=3). * e # representam as médias que diferem entre si (p<0,05). *** p = 0,0003; ### p = 0,0004 (30). Legenda: t(0)= até 24 horas após a manipulação; t(1)= 30 dias após a manipulação; t(2)= 60 dias após a manipulação; t(3)= 90 dias após a manipulação. Fonte: Autoria própria, 2023.

ANÁLISE DA ESPALHABILIDADE

Os dados da análise da espalhabilidade das formulações são apresentados na Figura 5 e na Figura 6. Os resultados demonstram que a formulação da farmácia A apresentou uma menor espalhabilidade quando comparada as outras formulações durante todo o estudo, espalhando-se por uma área entre 20 e 25 mm². Nos tempos t(0) e t(1), a espalhabilidade da farmácia A foi significativamente menor quando comparada à formulação da farmácia B. Nos tempos t(2) e t(3), a espalhabilidade da farmácia A foi menor em relação às formulações B e C, que se espalharam por uma área entre 30 e 35 mm².

Figura 5. Área de espalhamento ocupado pelas amostras das farmácias A, B e C (n=3).



Legenda: A = amostras da farmácia A; B = amostras da farmácia B e C = amostras da farmácia C.

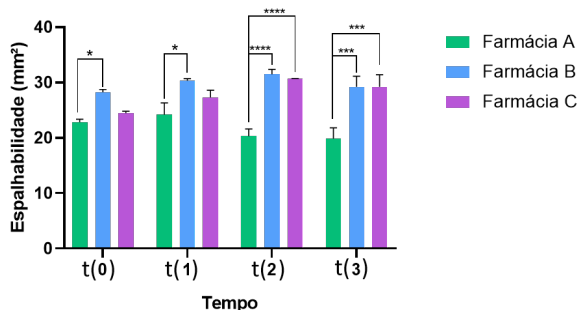


Figura 6: Análise da espalhabilidade das formulações contendo hidroquinona 5% nas farmácias A, B e C. Cada barra representa a média \pm desvio padrão da média, ANOVA com dois fatores, seguido do pós-teste de Tukey ($n=3$). *Representa as médias que diferem entre si ($p < 0,05$). *** $p = 0,0002$; **** $p < 0,0001$ (30). Legenda: Tempo 0= até 24 horas após a manipulação; Tempo 1= 30 dias após a manipulação; Tempo 2= 60 dias após a manipulação; Tempo 3= 90 dias após a manipulação.

DISCUSSÃO

ANÁLISE DA ROTULAGEM

Considerando as informações apresentadas (Tabela 3, pág. 15), observa-se que os rótulos de todas as formulações apresentaram a ausência de alguma informação exigida pela resolução. Verificou-se que os rótulos da farmácia B apresentou ausência do C.N.P.J do estabelecimento. Todos os rótulos avaliados das formulações não apresentaram a posologia do medicamento.

A RDC N° 67/2007 define o rótulo como uma identificação impressa, contendo as diretrizes legais, adicionado diretamente sobre a embalagem do produto. Ademais, aborda informações importantes de como as farmácias magistrais devem rotular as formulações, assegurando que estes evidenciem de forma explícita todas as informações obrigatórias contidas no item 12 da Resolução. Neste item, declara-se que todas formulações magistrais devem apresentar em seu rótulo o nome do prescriptor e paciente, número de registro da formulação, prazo de validade juntamente com a data de fabricação, identificação dos componentes presentes na formulação e suas respectivas quantidades, número de unidades, peso/volume, identificação da farmácia com a presença do endereço e C.N.P.J, identificação do

farmacêutico responsável técnico e seu respectivo número de inscrição no Conselho Regional de Farmácia (CRF) (19).

As três farmácias (A, B e C) não adicionaram nos rótulos os excipientes da formulação manipulada, o que impossibilita o conhecimento dos componentes presentes na fórmula. Sabe-se que os excipientes atuam como coadjuvantes das fórmulas farmacêuticas, e tem atribuições diferentes aos fármacos (princípios ativos) como conservantes, antioxidantes, corantes, aromatizantes, dentre outras. Porém, essas substâncias são capazes de favorecer o aparecimento de efeitos adversos, comprometendo o perfil de segurança dos medicamentos através da toxicidade intrínseca dos excipientes (43,44).

A exemplo desses efeitos adversos e toxicidade, podem ser citadas a reação de hipersensibilidade imediata ou tardia, alergias e intolerância (45).

Estudos realizados por Zdebski (2020) (42) e Oliveira (2020) (15) apresentaram resultados semelhantes quanto à ausência de alguma informação na rotulagem exigida pela RDC N° 67/2007, demonstrando que, em sua maioria, as farmácias de manipulação não atendem aos critérios mínimos para as boas práticas de manipulação de preparações magistrais.

É imprescindível a presença de todas as informações previstas na resolução nos rótulos dos medicamentos, uma vez que são informações importantes para o uso adequado do medicamento. Além de facilitar a identificação e o rastreamento do produto em casos de desvio de qualidade, pelas farmácias magistrais. Os rótulos das amostras manipuladas nas três farmácias de manipulação (A, B e C) apresentaram irregularidades, ausentando-se de informações exigidas na resolução (15).

Com relação ao prazo de validade da formulação, o Guia Prático da Farmácia Magistral (2023) (47), preconiza que, as formulações magistrais que contém hidroquinona devem respeitar o prazo de validade não superior a 90 dias. Porém, as formulações das três farmácias estudadas não adotaram o prazo de validade exigido, adotando o prazo de 120 dias de validade para o produto.

Diante do exposto, a presença de rotulagens mais completas garante uma maior segurança aos pacientes, especialmente aqueles mais susceptíveis aos efeitos adversos dos excipientes existentes na formulação farmacêutica. Em síntese, Neste estudo, as farmácias magistrais avaliadas não atenderam in-

tegralmente os requisitos obrigatórios da rotulagem determinados pelas resoluções, sendo que a omissão dessas informações expõe os consumidores ao risco dos efeitos adversos, além de transgredir as normas da RDC nº 47/2009 (38,39).

ANÁLISE DAS ADVERTÊNCIAS

A RDC nº 67/2007 descreve que as formulações magistrais devem conter no rótulo ou embalagem advertências adicionais, a exemplo: “Uso interno”; “Uso externo”; “Agite antes de usar”;

“Conservar em geladeira”; “Proibido usar durante a gestação”; “Uso noturno”; “Não deixe ao alcance de crianças”; além de outras que estejam previstas na legislação específica de cada ativo (19).

As advertências auxiliam os pacientes no uso correto dos medicamentos, prevenindo os efeitos adversos indesejados, além de alertar as possíveis alterações nas características das formulações devido à má conservação, que podem levar à perda da eficácia terapêutica (15). As formulações contendo hidroquinona exigem advertências exclusivas sobre o ativo (Tabela 8).

Tabela 8. Advertências obrigatórias na rotulagem de formulações contendo hidroquinona e suas finalidades.

Advertência	Finalidade no rótulo	Referências
Proibido usar durante a gestação	Alertar quanto ao potencial teratogênico	FEBRASGO (2011)(48); Azulay <i>et al.</i> (2009) (49).
Conservar em geladeira	Baixas temperaturas retardam o processo de oxidação e mantém a estabilidade da formulação	Shimabuku <i>et al.</i> (2009)(32); Kato <i>et al.</i> (2010)(24).
Uso de protetor solar Uso noturno	Prevenir a repigmentação das áreas tratadas que pode ser estimulada pela exposição aos raios solares	Batistuzzo <i>et al.</i> (2021)(50); Tagliari <i>et al.</i> (2008)(51).
Uso externo	A ingestão é contraindicada e pode provocar tonturas, sensação de sufocamento, aumento da frequência respiratória, vômitos, palidez, tremores musculares, dores de cabeça, dispneia, cianose, colapso e, eventualmente, morte por insuficiência respiratória	Pubchem (2023)(52)

Legenda: FEBRASGO: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria.

Nota-se que, a partir da análise das advertências contidas nos rótulos das formulações magistrais (Tabela 4, pág. 16), nenhuma farmácia está de acordo com as recomendações presentes na legislação vigente e não atenderam de forma satisfatória as advertências obrigatórias da rotulagem. As formulações adquiridas na farmácia A apresentaram apenas três advertências, sendo elas: “Conservar em geladeira”; “Uso do protetor solar” e “Uso externo”. Em contrapartida, as farmácias B e C apresentaram somente uma advertência, sendo ela: “Conservar em geladeira”. Em nenhuma formulação foram incluídas na rotulagem as advertências: “Uso noturno” e “Proibido usar durante a gestação”.

ANÁLISE DA EMBALAGEM

De acordo com a RDC N°67/2007 (19), o material dos recipientes utilizados para acondicionar os produtos manipulados devem assegurar a estabilidade físico-química do produto e garantir que o mesmo seja protegido da presença de microrganismos e ações ambientais (19). Assim, formulações que contêm princípios ativos instáveis quimicamente, que sofrem oxidação facilmente, devem ser acondicionados em embalagens que os proteja das variáveis que induzam ao processo de oxidação, reduzindo o contato das formulações com a luz, o ar e umidade, conservando a estabilidade do produto (24,32,36). Dessa forma, a seleção da embalagem deve ser minuciosa, visto que o acondicionamento do produto final irá influenciar de forma direta na

estabilidade das formulações. A embalagem deve assegurar a segurança das formulações, resguardando de possíveis interferências físicas, químicas e microbiológicas (24,53,54).

A utilização de embalagens metálicas é essencial para formulações de ativos que sofrem oxidação, como a hidroquinona, devido a sua capacidade de retardar o processo de degradação do ativo. Seu revestimento interno metálico impede que haja a passagem de luz, evitando o contato com a formulação. As bisnagas metálicas melhor atendem aos parâmetros de acondicionamento exigidos pela Anvisa. Em contrapartida, as bisnagas plásticas possuem paredes porosas e aumentam a superfície de contato com o ar, tornando as formulações mais susceptíveis a oxidação, comprometendo a estabilidade físico-química do produto (18,24,36).

As embalagens das formulações manipuladas durante o estudo foram analisadas (Tabela 5, pág. 16) quanto ao tipo de material. Os cremes das farmácias A e B foram acondicionados em bisnagas plásticas e, podem ser mais susceptíveis à oxidação. Em contrapartida, as formulações da farmácia C foram acondicionadas em bisnaga metálica, cumprindo os regulamentos de boas práticas da RDC N° 67/2007.

Como mencionado anteriormente, as três farmácias magistrais estudadas adotaram um prazo de validade acima do recomendado (120 dias). Embora apresentassem prazo de validade igual, as formulações podem apresentar instabilidades distintas com relação ao material de acondicionamento. Os cremes das farmácias A e B acondicionados em embalagens plásticas podem estar susceptíveis a oxidação, que podem até afetar a eficácia e segurança da formulação; quando comparado aos cremes da farmácia C, acondicionados em bisnagas metálicas.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

A hidroquinona é um ativo instável quimicamente e, conseqüentemente, formulações que contém o ativo podem sofrer oxidação em presença de ar, luz e umidade. Pode-se afirmar que a estabilidade das formulações contendo hidroquinona é um grande desafio para as farmácias magistrais (32,33).

De acordo com um estudo realizado por Leonard; Chorilli (2008) (34), o processo de oxidação do ativo hidroquinona envolve três etapas: iniciação, propagação e terminação, etapas as quais de-

sencadeiam alterações das características organolépticas por gerar metabólitos como a quinona, de coloração amarela, e que também pode ocasionar a perda de eficácia do creme. A combinação de fatores catalisadores tais como calor, luz, pH, íons, formação de peróxidos podem gerar a degradação total e irreversível da hidroquinona, que pode ser impedida pela inclusão de agentes antioxidantes como o metabissulfito de sódio, justificando seu uso nas formulações. A degradação da hidroquinona pode comprometer a eficácia do produto, além de poder apresentar ações tóxicas (34).

É importante destacar que a análise macroscópica das características organolépticas é imprescindível, uma vez que alterações dessas podem ser indicativas de instabilidade física das formulações, visto que a oxidação do ativo pode alterar a coloração das mesmas. Mesmo não sendo realizados estudos sobre a estabilidade química, é possível indicar que as alterações macroscópicas das formulações podem estar envolvidas com a degradação da hidroquinona e podem impactar na eficácia e na segurança do produto. Ademais, os metabólitos formados no processo de oxidação podem ser tóxicos se absorvidos pela pele. (32,33,35–37).

Nas análises organolépticas realizadas (Tabela 6, pág. 19), as formulações das farmácias A, B e C demonstraram coloração branco opaca durante o período da realização dos testes. Nenhuma formulação apresentou variação quanto à cor, indicando que as formulações permaneceram estáveis visualmente, indicando que não houve oxidação da hidroquinona, e que pode se justificar pela presença de antioxidantes nas formulações.

Os resultados do estudo sugerem que não houve alterações organolépticas que indicassem a instabilidade química do ativo, mas, para confirmação, seriam necessárias análises de quantificação da hidroquinona nas amostras ao longo do estudo.

Outro fator que influencia nas características organolépticas das formulações são os excipientes, os quais são responsáveis por aperfeiçoar as propriedades organolépticas, desde odor, cor, até agentes de espalhabilidade e emolientes. Desta forma, a qualidade, tipo e quantidade utilizada dos excipientes irão influenciar nas características das formulações, que apesar de terem a mesma formulação indicaram diferenças organolépticas (38–40).

Na escolha do excipientes em cremes, deve-se considerar a capacidade de fluidez e escoamento que irão oferecer, visto que eles afetam diretamente a consistência das formulações e pode interferir na liberação dos ativos. Apesar de os rótulos das formulações analisadas neste estudo não conterem as informações relativas aos excipientes presentes, pode-se inferir que essas características diferem de um excipiente para outro, e podem justificar a diferença encontrada na consistência das formulações manipuladas nas farmácias (Tabela 6, pág. 19), onde as formulações da farmácia A se apresentaram mais consistentes, quando comparadas as formulações da farmácias B e C. Também se justifica através da escolha do excipiente a ausência da permanência do aspecto consistente ao longo do tempo das amostras da farmácia B, como a menor consistência representada pelas formulações C, apresentando maior fluidez desde o início das análises. (41). Em resumo, as formulações se apresentaram inodoras e homogêneas desde o início das análises.

ANÁLISE DE CENTRIFUGAÇÃO

Em 1851, George Stokes descreveu sobre a velocidade de sedimentação das gotículas de uma emulsão (apresentam duas fases imiscíveis entre si), relacionando o tamanho das gotículas, a ação da gravidade e viscosidade do sistema e sua influência direta sobre a estabilidade (55). A avaliação da separação de fases de um sistema é avaliada através do teste de centrifugação (35,56,57).

O teste de centrifugação é importante para avaliar a estabilidade física das emulsões, proporcionando evidências antecipadas de instabilidade nas formulações. No teste, as amostras são submetidas às condições de estresse, simulando um aumento na força da gravidade e acelerar a mobilidade das gotículas. Após a realização do teste, observa-se se alterações de caráter físico relacionados à mobilidade das gotículas e visualizado pela separação de fases. Essas alterações são conhecidas como floculação, cremagem, sedimentação e coalescência (23,58).

Os cremes formam um sistema heterogêneo, representado por uma emulsão de fase interna e externa. A emulsão pode ser formada por gotículas aquosas em uma fase oleosa, ou gotículas oleosas em uma fase aquosa. As gotículas de uma mesma fase possuem afinidade entre si, e essa afinidade faz com que as gotículas se fundam, formando agrega-

dos na formulação, fenômeno este conhecido como floculação (60).

Existem fatores que retardam o processo de floculação como, por exemplo, o tamanho das gotículas. Quanto menores e mais homogêneas as gotículas, mais estável é a emulsão, o que dificulta a formação de agregados (60–62).

Já quando a floculação faz com que a fase interna seja menos densa que a fase externa, há ocorrência de um sobrenadante, cujo evento é chamado de cremagem. Em contrapartida, quando a fase interna é mais densa que a fase externa, promove a sedimentação (61,62).

A perda da estabilidade física ocorre quando há ruptura completa e irreversível da emulsão levando à separação de fases. Este pode ocorrer mesmo dentro do prazo de validade e, caso ocorra, a formulação não deve ser utilizada. A separação de fase além de deixar a formulação com aspecto pouco atrativo ao consumidor, faz com que produto não atenda aos padrões de qualidade (60–62).

Diante ao exposto, as formulações das farmácias A e C demonstraram capacidade em manter a estabilidade física dos cremes. Contudo, as amostras da farmácia B apresentaram separação de fases após a centrifugação (Figura 2, pág. 21), ainda que dentro do prazo de validade. Esta alteração pode indicar problemas na composição das formulações que podem estar relacionadas com a qualidade do agente emulsionante, emolientes, agentes de viscosidade, ou com a técnica de preparo das emulsões; favorecendo a instabilidade física.

ANÁLISE DO pH

Os dados do Figura 3 (pág. 23), demonstram que as formulações manipuladas apresentaram pH dentro da faixa ideal, entre 4-6, conforme descrito por García (2004) (67) e Tagliari *et al.* (2008) (51). Nenhuma formulação apresentou resultado próximo ao limite inferior de pH, não havendo diferença estatística significativa entre o pH das amostras analisadas.

O pH interfere diretamente na estabilidade das formulações, sendo seu ajuste importante para retardar o processo oxidativo, que pode promover a degradação dos ativos, interferindo na eficácia, segurança dos medicamentos (21,23).

Considerando que o pH cutâneo é ácido, compreendido entre 4,5 a 5,8, o pH dos produtos de uso

tópico deve ser ajustado para que seja o mais próximo do pH da pele. A determinação e o controle desse fator são essenciais, uma vez que formulações com pH não compatíveis com o pH cutâneo, causam irritações, distúrbios na microbiota, tornando-a suscetível a infecções, além de interferir na queratinização (15,35,63,64). Devido a isso, é de extrema importância a realização de estudos físico-químicos dos ativos para garantir que sejam compatíveis com as características da pele (65).

A literatura relata que formulações contendo hidroquinona apresentam pH ácido (66). O ativo, em sua forma pura, apresenta pH entre 4 a 7, similar aos produtos de uso tópico. Já as formulações podem variar entre a faixa 4 a 6, sendo ajustadas a valores semelhantes ao pH cutâneo (51,67). Em contrapartida, nas condições básicas, o ativo se torna suscetível à oxidação. Mitchell *et al.*; 2009 apud (18).

Estudos apontam que a variação relacionada à diminuição do valor de pH das formulações levou à formação de compostos de degradação provenientes da perda percentual do ativo e compostos graxos presentes na fase oleosa da formulação (17,35), destacando a necessidade do uso de agentes corretores de pH e antioxidantes.

No estudo de Kato *et al.* (2010) (24) foi relatado que as amostras adquiridas nas farmácias magistrais da cidade Presidente Prudente, São Paulo, tiveram perda da estabilidade do ativo, em função de as formulações apresentarem pH acima do recomendado, uma vez que o mesmo sofre oxidação em pH básico.

ANÁLISE DA VISCOSIDADE

Após a avaliação das formulações quanto à sua viscosidade, notou-se ao decorrer do tempo que todas as formulações apresentaram leve redução da viscosidade (Figura 4, pág. 24), fluindo de forma mais rápida e, conseqüentemente, levando um menor tempo para escorrer, o que caracteriza as formulações como menos viscosas (68). De acordo com a Lei de Stokes, a viscosidade de um produto pode ser determinada pela sua velocidade de escoamento, na qual líquidos menos viscosos fluem de forma acelerada.

Ademais, os dados (Figura 4, pág. 24) demonstram que no tempo 0, a velocidade de escoamento entre a amostra da farmácia C quando comparada às formulações das farmácias A e B foi significati-

vamente menor. Em contrapartida, nos tempos 1, 2 e 3, a velocidade de escoamento das amostras não teve variação estatística significativa.

Segundo Brown (2014) (69), a resistência ao deslocamento das partículas de um creme está relacionada com a propriedade intensiva da matéria, chamada de viscosidade. Na literatura, a viscosidade é definida como a capacidade de um sistema fluir quando uma força é exercida sobre ele. Em suma, a viscosidade é diretamente proporcional a resistência de um sistema e, quanto maior a viscosidade de um creme, maior será sua resistência, dificultando, assim, a espalhabilidade do produto sobre uma superfície. Em contrapartida, quanto menor a viscosidade de um creme, menor será sua resistência e mais fácil será a espalhabilidade do produto. Como consequência, a viscosidade pode influenciar na liberação do ativo, bem como na sua absorção e distribuição, interferindo na atividade terapêutica (34,63,70).

Através do estudo de viscosidade é possível obter informações relacionadas ao comportamento de um produto ao decorrer do tempo, apontando se a estabilidade é apropriada. O estudo depende de variáveis físico-químicas do produto e das condições de temperatura durante a realização da análise. Ademais, o estudo pode definir prováveis alterações na área de utilização do produto, observando se a aplicação será realizada de forma simples e uniforme (21,71,72). Dentre essas variáveis, podem ser citadas a composição de lipídeos, baseada na proporção entre a fase aquosa e a fase oleosa; concentração de agentes espessantes e emulsificantes; variação de pH e a presença de polímeros (73).

A perda da viscosidade das formulações manipuladas nas farmácias (A, B e C) pode ser justificada devido à acidez das formulações. Segundo Lachman (2001) (74) as emulsões tendem a apresentar redução da viscosidade ao longo do tempo, sendo considerado algo comum.

ANÁLISE DA ESPALHABILIDADE

Os dados da Figura 6 (pág. 26) demonstraram que a formulação da farmácia A apresentou uma menor espalhabilidade, espalhando-se por uma área entre 20 e 25 mm². Nos tempos 0 e 1, essa espalhabilidade foi significativamente menor, quando comparada à formulação da farmácia B. Nos tempos 2 e 3, a espalhabilidade da farmácia A foi menor em

relação às formulações B e C (Figura 6, pág. 26), que se espalharam por uma área entre 30 e 35 mm². Segundo Lahoud (2010) (70), quanto maior a viscosidade de uma formulação, maior será sua resistência, comprometendo a capacidade do produto em se espalhar sobre uma superfície. Em contrapartida, formulações menos viscosas têm um melhor perfil de espalhabilidade.

Os testes de espalhabilidade acompanham modificações que influenciam na capacidade das formulações se expandirem por uma área. Os mesmos são realizados em função de uma força (peso) que é colocada sobre a amostra, por um determinado período de tempo. Uma boa espalhabilidade está relacionada a facilidade de o produto se espalhar por toda região de ação após sua aplicação, não sendo necessário submetê-lo a alta fricção (15,77).

Como já citado (Tabela 6, pág. 19), as formulações da farmácia A foram mais consistentes quanto comparadas às da farmácia B e C, o que prejudica a espalhabilidade do creme. Ademais, pode-se observar que as formulações da farmácia A apresentaram uma maior viscosidade (Figura 4, pág. 24). Esses resultados se assemelham com os descritos por Santos (2017) (35), onde o perfil de espalhabilidade concorda com aqueles encontrados na viscosidade, considerando que, quanto maior a viscosidade, menor a espalhabilidade.

É de grande importância a avaliação da espalhabilidade, visto que é um parâmetro diretamente relacionado não só com a facilidade de espalhamento no local de absorção, como também a ação desejada e a aceitação da formulação pelo paciente (35,75,76).

REFERÊNCIAS

1. Bezerra MLB, et al. Terapias farmacológicas para o melasma: avanços e desafios. *Journ of Multi Sust and Inno*. 2023; 1 (1): 31 - 36.
2. Niehues, I. Estudo comparativo sobre os cuidados com a pele e prevenção da melanose solar de mulheres da zona rural e da zona urbana do município de São Ludgero-SC [Monografia]. Santa Catarina: Escola de Tecnologia em Cosmetologia e Estética, Universidade do Sul de Santa Catarina, UNISUL. 2019.
3. Ferreira FC, et al. Avaliação da prevalência das dermatoses na população atendida em um ambulatório uni-

CONCLUSÃO

Conclui-se que algumas amostras analisadas apresentaram alterações físico-químicas relevantes, das quais as relacionadas à viscosidade e espalhabilidade foram identificadas em todos os cremes, bem como uma instabilidade física da formulação B, que apresentou separação de fases, após teste de centrifugação.

Os produtos não estiveram em conformidade quando analisada a rotulagem, identificando-se a ausência de advertências. Ainda, no que se refere ao acondicionamento das formulações, observou-se a utilização de embalagens plásticas, não atendendo satisfatoriamente as condições de armazenamento.

Diante do exposto, fica evidente a necessidade de um controle da qualidade mais rigoroso dos cremes contendo hidroquinona manipulados nas farmácias magistrais de Conselheiro Lafaiete, para que as formulações obtenham características padronizadas, garantindo o uso seguro, eficaz e de qualidade ao consumidor.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio do Centro Universitário Santa Rita de Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais – UNIFASAR, pela autorização de livre acesso aos laboratórios, bem como os equipamentos e reagentes disponibilizados para a realização dos testes físico-químicos.

- versitário ao longo dos anos: um estudo retrospectivo. *Electronic Journal Collection Health* [Revista em Internet] 2022. [Acesso 2 de maio de 2024]; 15 (9). Disponível em: <v. 15 n. 9 (2022): Revista Eletrônica Acervo Saúde (ISSN 2178-2091) | Volume 15 (9) | 2022>.
4. Gardoni BLK, et al. Avaliação clínica e morfológica da ação da hidroquinona e do ácido fítico como agentes despigmentantes. *Acta Farm Bon*. 2004; 23 (1): 297-303.
5. Costa A, et al. Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do

- melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%. *Surg Cosm Dermat.* 2011;3 (4): 22-30.
6. Costa A, et al. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. *A Bras de Derm.* 2010; 85 (1):613-620. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000500003>.
 7. Pollo CF, Meneguín S, Miot HA. Evaluation Instruments for Quality of Life Related to Melasma: An Integrative Review. *Clinics.* 2018; 73: 65. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e65>.
 8. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* . 2006; 81 (6).
 9. Katsambas AD, Stratigos AJ. Depigmenting and bleaching agents: Coping with hyperpigmentation. *Clin Dermatol.* 2001;19(4): 483-488. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0738-081x\(01\)00182-1](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(01)00182-1).
 10. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *The Fas Journ.* 2005;19(2): 176 – 194. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.04-2079rev>.
 11. Branquinho MSF. Papel do metabolismo de triptofano e do interferon- γ na melanogênese. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. 2019.
 12. Lo JA, Fisher DE. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Scien.* 2014; 346 (6212): 945-949. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1253735>.
 13. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos [Internet]. A Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos: Essencial para o Brasil; 2021 março 11 [citado 2024 março 07]. Disponível em: https://abihpecorg.br/panorama_do_setor_atualizado-1103/.
 14. Rodrigues JC. Ativos clareadores e nanoestruturas utilizadas em formulações para manejo de hiperpigmentações. [Tese]. São Paulo: Escola de Farmácia, Universidade Federal de São Paulo. 2021.
 15. Dias KLF, Frey JA, Oliveira MC. As vantagens dos medicamentos manipulados x medicamentos industrializados. *Rev I Amer de Hum, Ciên e Educ.* 2020; 6 (12):10. DOI: doi.org/10.29327/217514.6.12-29.
 16. Oliveira DDJD, et al. Controle de qualidade de cremes à base de hidroquinona adquiridos em farmácias magistrais: uma análise comparativa. *Bra Jour of Surg and Clin Res.* 2020; 29 (1):7-13.
 17. Lopes LDAL, Filho MMS. Controle de qualidade aplicado à farmácia magistral. [Tese]. Goiás: Escola de Farmácia, Faculdade de Inhumas, FacMais. 2022.
 18. Santos ED, Bender, S. Avaliação de estabilidade em uma formulação clareadora. *Res, Soc and Dev.* 2022; 11 (15): e76111536979-e76111536979. DOI: 10.33448/rsd-v11i15.36979.
 19. Manzotti LR, Felipe DF. Avaliação da Qualidade de Formulações Contendo Hidroquinona Manipuladas em Farmácias de Maringá-PR. *Rev Saú e Pes.* 2013; 6 (3): 379-385.
 20. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2007.
 21. Santos ACD, et al. Estudo da estabilidade de formulações de uso tópico contendo vitamina C manipulada em farmácias da cidade de Teresina- PI. *Braz Journ of Heal Rev.* 2019; 2 (2): 756-767.
 22. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos: Uma Abordagem sobre os Ensaios Físicos e Químicos. 2.ed. Brasília: ANVISA, 2008.
 23. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos. 2.ed. Brasília: ANVISA, 2012. 74 p.
 24. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2004. 52 p.
 25. Kato FP, Souza MS, Gomes AJPS. Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação. *Rev Ciên Farm Bás e Apli.* 2010; 31 (2):199-203.
 26. Ferreira, LG, et al. Controle de qualidade de bronzeadores e fotoprotetores vendidos nas praias de São Luís-MA. *Braz Journ of Heal Rev.* 2022; 5 (5): 21307-21328. DOI: 10.34119/bjhrv5n5-277.
 27. Kearins A. Sir George Gabriel Stokes in Skreen: How a childhood by the sea influenced a giant in fluid dynamics. 2020; 378 (2174).
 28. Associação Brasileira de Normas Técnicas: Brasil. Determinação de viscosidade pelo copo Ford: NBR 5849. 2. ed. Rio de Janeiro; 2015.

29. Brunetti F. Mecânica dos fluidos. 2.ed. São Paulo: Pearson, 2008.
30. Muenzel K, Buechi J, Schultz OE. Galenisches Praktikum. Stuttgart: Wissenschaftliche.1959
31. Motulsky A. GraphPad Prism: software estatístico científico para computador. Two-way ANOVA com pós-teste de Tukey; versão 6.0. Flórida, Boston: Dotmática. [citado 15 jan 2024]. Disponível em: <http://www.graphpad.com/Dotmática>.
32. Thorp D, et al. ChemSketch Freeware: software de computador para Windows de 64 bits. Versão 2.0. Toronto, Canadá: Advanced Chemistry Development (ACD/LABS); 2023. [citado 18 abr 2024]. Disponível em: <https://www.acdlabs.com/resources/free-chemistry-software-apps/chemsketch-freeware/>.
33. Shimabuku PS, et al. Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de marília (SP). Coll Vitae. 2009;1(1): 30–37.DOI: 10.5747/cv.2009.v01.n1.v005.
34. Cunha RR, et al. Determinação rápida de hidroquinona usando análise por injeção em batelada (BIA) com detecção amperométrica. Quím Nov. 2013; 36 (5): 663-668. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000500009>.
35. Leonardi GR, Chorilli M. Dermofarmácia: bases dermoestéticas, microemulsões e lipossomas. 1. ed. São Paulo: Rx Editora, 2008.
36. Santos MSF. Estabilidade preliminar de formas magistrais contendo hidroquinona. [Tese]. Paraíba: Escola de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande. 2017.
37. Frasson APZ, Canssi CM. Análise da qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/RS. Rev Ciênc Farm Bás Apl. 2008; 29 (2):197-201.
38. Barzotto ILM, et al. Estabilidade de emulsões frente a diferentes técnicas de homogeneização e resfriamento. Vis Acad, Curt. 2009;10 (2): 36 – 42. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v10i2.21333>.
39. Araujo ACF, Borin MF. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. Bras Med. 2012; 49 (4): 267- 278.
40. Sena LCS, et al. Excipientes farmacêuticos e seu risco à saúde: uma revisão da literatura. Rev Bras Farm Hosp Serv Saú. 2014; 5 (4).
41. Abrantes CFG. Segurança dos excipientes utilizados pela indústria farmacêutica. [Dissertação]. Lisboa: Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. 2015.
42. Silva DC. Ensaios físicos dos excipientes e avaliação das farmacopeias. [Tese]. São Paulo: Especialização Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz. 2013.
43. Zdebski AP. Análise físico-química de cremes contendo hidroquinona produzidos em farmácias de manipulação nos municípios de Guarapuava e Prudentópolis. [Tese]. Paraná: Escola de Farmácia, Centro Universitário Guairacá. 2020.
44. Pifferi G, Restani P.The safety of pharmaceutical excipients. Farmaco. 2003; 58 (8) :541–550.
45. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6. ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2009.
46. Swerlick RA, Campbell CF. Medication dyes as a source of drug allergy. Journal of Drugs in Dermatology. 2013;12(1).
47. Tonazio L, et al. Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. Hu Rev. 2011;37 (1).
48. Ferreira AO, Brandão MAF, Polonini HC. Guia prático da Farmácia Magistral. 3. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks Editora, 2023.
49. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Teratogênese em Humanos [Internet]. Febrasgo, Substâncias de Uso Tópicas: Hidroquinona; 2011 [citado 2024 março 07]. 269–269 p. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/>
50. Azulay L, Alves G, Costa A. Dermatologia e gravidez. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009.
51. Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. Formulário Médico-Farmacêutico. 6. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021.
52. Tagliari MP, et al. Estabilidade térmica e compatibilidade da hidroquinona. Rev Cosm & Toil. 2008; 20 (2): 50 - 3.
53. National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine [Internet] Pubchem Compound Summary for CID 785, Hydroquinone; 2023 [citado 2024 março 1]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroquinone>
54. Jaime SBM, et al. Avaliação da influência de microfissuras superficiais em frascos de vidro tipo I para produtos farmacêuticos. Rev Cien Farm Bási Apli. 2011; 32 (1): 95-104.
55. Carreira MSC. Desenvolvimento de uma ferramenta para o acondicionamento de medicamentos na

- indústria farmacêutica. [Dissertação]. Coimbra: Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra. 2009.
56. Lima RMF, Luz JAM. Análise granulométrica por técnicas que se baseiam na sedimentação gravitacional: Lei de Stokes. *Rev Esc de Minas*. 2001;54(2). DOI: <https://doi.org/10.1590/S0370-44672001000300009>.
 57. Santos FRA. Emulsões múltiplas: formulação, caracterização, estabilidade e aplicações [Dissertação]. Fernando Pessoa: Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa. 2011.
 58. Halim NH, et al. Emulsion stability prediction tool. *Egypt Journ of Pet*. 2023;32(2): 19 -25.
 59. Frange RCC, Garcia MTJ. Desenvolvimento de emulsões óleo de oliva/ água: avaliação de estabilidade física. *Rev Ciên Farm Bás Apli*. 2009; 30 (3): 263 – 271.
 60. Otoni CG, Azeredo HMC. Nanoemulsões Poliméricas. In: Sanfelice RC, et al. *Nanotecnologia Aplicada a Polímeros*. 1. ed. São Paulo: Blucher, 2022. p. 171- 196.
 61. Aulton ME, Taylor KMG. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
 62. Ansel HC, Popovich NG, Allen JLV. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
 63. Ansel HC, Popovich NG, Allen JLV. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
 64. Leonardi GR, Gaspar LR, Campos PMBGM. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. *Anais Bras de Derm*. 2002; 77 (5): 563-569. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962002000500006>.
 65. Ansari SA. Skin pH and skin flora. In: Barel AO, et al. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 3. ed. Boca Raton: Informa, 2010. p.221 -231.
 66. Baby AR, et al. Estabilidade e estudo de penetração cutânea in vitro da rutina veiculada em uma emulsão cosmética através de um modelo de biomembrana alternativo. *Rev Bras Ciên Farm*. 2008; 44 (2): 233-248. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000200009>.
 67. Enguita FJ, Leitão AL. Hydroquinone: Environmental Pollution, Toxicity, and Microbial Answers. *BioMed Res Inter*. 2013; 2013 (542168):1-14. DOI: [10.1155/2013/542168](https://doi.org/10.1155/2013/542168).
 68. García PL. Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de hidroquinona em cosméticos e medicamentos. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. 2007.
 69. Siqueira AMO, et al. Aplicação da Lei de Stokes: um experimento didático em Fenômenos de Transporte. *The Jour of Eng and Ex Scien*. 2022; 8 (5): 14140–01e. DOI: <https://doi.org/10.18540/jcecvl8iss5pp14140-01e>.
 70. Brown TL, et.al. *Química: A Ciência Central*. 9 ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2005.
 71. Lahoud MH, Campos R. Aspectos teóricos relacionados à reologia farmacêutica. *Visão Acad*. 2010; 11 (1): 65-73.
 72. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2003.
 73. Cordeiro MSF, et al. Desenvolvimento tecnológico e avaliação de estabilidade de gel dermatológico a partir do óleo essencial de gengibre (*Zingiber officinale Roscoe*). *Rev Bras Farm*. 2013; 94 (2) :148-153.
 74. Milan ALK, et al. Estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia. *Rev Bras Cienc Farm*. 2007; 43 (4): 650-657. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000400019>.
 75. Lachman L, et al. *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. 1. ed. Fundação Calouste Gulbenkian: Serviço de Educação e Bolsas. 2001.
 76. Borghetti GS, Knorst MT. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. *Rev Bras de Ciên Farm*. 2006; 42 (4): 531-537. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000400008>.
 77. Zanin JC. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. *Rev Vis Acad*. 2001; 2 (2): 47- 58. DOI: [10.5380/acd.v2i2.486](https://doi.org/10.5380/acd.v2i2.486).
 78. Taschetto APS. Biometria cutânea com formulações semissólidas contendo nanocápsulas de palmitato de ascorbila. [Dissertação]. Rio Grande do Sul: Departamento de Biociências e Nanomateriais, Universidade Franciscana de Santa Maria. 2012.