

CENTRO UNIVERSITÁRIO GUAIRACÁ
SESG - SOCIEDADE DE EDUCAÇÃO SUPERIOR GUAIRACÁ LTDA BACHARELADO
EM FARMÁCIA

ANA PAULA ZDEBSKI

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE CREMES CONTENDO HIDROQUINONA
PRODUZIDOS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO NOS MUNICÍPIOS DE
GUARAPUAVA E PRUDENTÓPOLIS**

Guarapuava

2020

ANA PAULA ZDEBSKI

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE CREMES CONTENDO HIDROQUINONA
PRODUZIDOS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO NOS MUNICÍPIOS DE
GUARAPUAVA E PRUDENTÓPOLIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Uniguairacá, para obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Ms.^a Hanan Sleiman

Guarapuava

2020

CENTRO UNIVERSITÁRIO GUAIRACÁ
SESG - SOCIEDADE DE EDUCAÇÃO SUPERIOR GUAIRACÁ LTDA BACHARELADO
EM FARMÁCIA

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA E APROVADA A
MONOGRAFIA DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE CREMES CONTENDO HIDROQUINONA
PRODUZIDOS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO NOS MUNICÍPIOS DE
GUARAPUAVA E PRUDENTÓPOLIS**

ELABORADA POR:
‘ANA PAULA ZDEBSKI’

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof.^a Ms.^a Hanan Sleiman

Prof.^a Ms.^a Michele Fabrícia Tolotti

Prof.^a Ms.^a Tatiane Milão de Oliveira

Guarapuava

2020

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter me concedido sabedoria e paciência para a realização desse trabalho.

Agradeço aos meus pais João e Lurdes que sempre me apoiaram e acreditaram em mim durante toda essa jornada.

A todos os amigos que fiz durante essa jornada, principalmente a Jessica que sempre esteve ao meu lado e que me apoiou e ajudou em todos os momentos difíceis.

A minha orientadora Prof.^a Me.^a Hanan Sleiman que foi sempre muito atenciosa ajudando a tornar esse sonho realidade.

As professoras Michele e Tatiane, membros da banca examinadora por terem aceitado o convite e estarem presentes nesse momento tão importante.

Por fim agradeço a todos que estiveram ao meu lado seja nos momentos acadêmicos e sociais que de alguma forma contribuíram para que esse sonho se tornasse realidade.

“Aprendi que vai demorar muito para me transformar na pessoa que quero ser, e devo ter paciência. Mas, aprendi também, que posso ir além dos limites que eu próprio coloquei”.

(Charles Chaplin)

RESUMO

A hiperpigmentação da pele é um problema que vem afetando cada vez mais a população, está relacionada a diversos fatores como exposição à radiação ultravioleta, predisposição genética, gestação, uso de contraceptivos orais, disfunções endócrinas e distúrbios cutâneos. Agentes despigmentantes como a hidroquinona são altamente utilizados para o tratamento da hiperpigmentação, porém, acabam sendo um desafio para a indústria e farmácias magistrais devido sua alta instabilidade, que acaba levando a oxidação do produto quando exposto à luz ou oxigênio. Embalagens metálicas são uma boa opção de armazenamento, pois impossibilitam a passagem de luz ajudando a prevenir o processo de oxidação, a adição de antioxidantes adequados e o armazenamento correto também ajudam a retardar o processo oxidativo. O objetivo desse trabalho foi avaliar as características físico-químicas de cremes contendo hidroquinona produzidos em farmácias de manipulação de dois municípios. As formulações foram avaliadas por meio dos seguintes ensaios: avaliação das características organolépticas, determinação de pH, teste de centrifugação e estabilidade acelerada, além disso foram avaliadas também as embalagens e rotulagem. Nenhuma das formulações apresentou separação de fases no teste de centrifugação. Uma delas apresentou valor de pH abaixo do ideal. No final do teste de estabilidade acelerada as formulações apresentaram variações nas características organolépticas avaliadas de acordo com a condição que foram expostas. Após a análise dos resultados verificou-se que amostras armazenadas em locais adequados com condições favoráveis apresentam maior estabilidade.

Palavras-chave: Hidroquinona, hiperpigmentação, manipulação.

ABSTRACT

Hyperpigmentation of the skin is a problem that is increasingly affecting the population, it is related to several factors such as exposure to ultraviolet radiation, genetic predisposition, pregnancy, use of oral contraceptives, endocrine disorders and skin disorders. Depigmenting agents such as hydroquinone are highly used for the treatment of hyperpigmentation, however, they end up being a challenge for the industry and master pharmacies due to their high instability, which ends up leading to product oxidation when exposed to light or oxygen. Metal packaging is a good storage option, as it prevents the passage of light helping to prevent the oxidation process, the addition of suitable antioxidants and the correct storage also help to delay the oxidative process. . The objective of this work was to evaluate the physical and chemical characteristics of creams containing hydroquinone produced in pharmacies handling two cities. The formulations were evaluated through the following tests: evaluation of organoleptic characteristics, pH determination, centrifugation test and accelerated stability, in addition to packaging and labeling. None of the formulations showed phase separation in the centrifugation test. One of them presented a pH value below the ideal. At the end of the accelerated stability test, the formulations showed variations in the organoleptic characteristics evaluated according to the condition they were exposed to. After analyzing the results, it was found that samples stored in suitable places with favorable conditions have greater stability.

Key-words: Hydroquinone, hyperpigmentation, manipulation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura de camadas da pele	11
Figura 2: Representação das estruturas da pele.....	12
Figura 3: Via de síntese da melanina.....	13
Figura 4: Hiper melanose cutânea: Melasma	15
Figura 5 Lentigo maligno	16
Figura 6: Lentigo simples.....	16
Figura 7: Dermatoscopia de uma região cutânea afetada por hiperpigmentação pós-inflamatória.....	17
Figura 8: Cristais de hidroquinona	19
Figura 9: Estrutura química da hidroquinona.....	19
Figura 10: Cremes manipulados contendo hidroquinona.....	28
Figura 11: Teste de centrifugação	29
Figura 12: Amostra armazenada em geladeira após 14 dias	31
Figura 13: Amostra armazenada em temperatura ambiente após 14 dias	31
Figura 14: Amostra armazenada em estufa após 14 dias	32
Quadro 1: Informações de rotulagem das formulações avaliadas.....	25
Quadro 2: Advertências contidas na embalagem.....	26
Quadro 3: Informações sobre os cremes manipulados contendo hidroquinona 5%	27
Quadro 4: Características organolépticas (1ª análise), determinação de pH e teste de centrifugação	28
Quadro 5: Resultados da análise organoléptica dos cremes contendo hidroquinona submetidos a diferentes condições de armazenamento	30

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO TEÓRICA	11
2.1 Pele e melanina	11
2.2 Histórico da hidroquinona.....	14
2.3 Hiperpigmentação e uso de hidroquinas	14
2.4 Características físico-químicas da hidroquinona	18
2.5 Estabilidade e conservação da hidroquinona	19
2.6 Legislação vigente	20
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo geral.....	22
3.2 Objetivos específicos	22
4. MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1 Obtenção das amostras.....	23
4.2 Análise dos rótulos e embalagens	23
4.3 Características organolépticas.....	23
4.4 Determinação de pH	23
4.5 Teste de centrifugação	24
4.6 Estabilidade acelerada.....	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	25
5.1 Análise dos rótulos e embalagens	25
5.2 Características organolépticas , pH e centrifugação	27
5.3 Estabilidade acelerada.....	29
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
7. REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos o número de farmácias magistrais tem aumentado devido a maior procura pelos pacientes por esse tipo de serviço, tendo em vista os benefícios que as mesmas oferecem como doses individualizadas, associações que ainda não estão disponíveis no mercado e preços na maioria das vezes mais acessíveis quando comparados a produtos industrializados (MANZOTTI, FELIPE, 2013). Embora apresente inúmeras vantagens à qualidade dos produtos manipulados ainda é bastante questionada devido a registros de desvios de qualidade (MELO, 2013).

No Brasil as farmácias de manipulação tem passado por várias mudanças para poder atender as normas de qualidade (FERREIRA,2008). A RDC 67/2007 dispõe das Boas Práticas de Manipulação que tem o intuito de garantir a segurança e a qualidade de medicamentos manipulados (SHIMABUKU, *et al.*, 2009; BRASIL, 2012). As Boas Práticas de Manipulação compõe-se de condições mínimas como conhecimento científico, técnico e a capacitação do farmacêutico que garantam a avaliação da prescrição, manipulação, conservação e controle de aquisição das matérias primas e embalagens (BRASIL, 2012).

A dermatologia é a especialidade que impulsionou de maneira significativa o aumento da demanda das farmácias magistrais, devido ao aumento da preocupação da população com a aparência, principalmente da pele (OLIVEIRA, *et al.*; 2019).

A hiperpigmentação é uma desordem pigmentar cutânea comum que causa manchas escuras na pele sendo resultado de um aumento na síntese de melanina ou aumento do número de melanócitos (MENDONÇA, 2014; BALBINOT; AGNES, 2012). Dois exemplos comuns de hiperpigmentação cutânea são o melasma e a hiperpigmentação pós-inflamatória. As mesmas muitas vezes acabam afetando o bem estar psicológico e social de quem as possui, podendo influenciar na autoestima e conseqüentemente na qualidade de vida dos indivíduos afetados (RAJAGOPALAN; ANDERSON, 1997).

Os agentes despigmentantes são amplamente utilizados para o tratamento de hiperpigmentações da pele, entre os principais despigmentantes prescritos destaca-se a hidroquinona (FRIZON, 2010; RIBEIRO, 2010).

A hidroquinona age impedindo a produção de melanina inibindo a enzima tirosinase que é responsável pela conversão da tirosina em melanina (LIMA, *et al.*, 2003; CUNHA, *et al.*,2013). No Brasil pode-se encontrar diversas formulações contendo hidroquinona, tanto isoladamente quando em associação com outros agentes ativos, na forma de cremes ou géis (FRISON, 2010).

Uma grande desvantagem da hidroquinona é sua instabilidade química, pois a mesma se oxida facilmente, gerando a benzoquinona como produto da sua oxidação que não possui efeito terapêutico (CALAÇA, STENTS, NAGATA, 2011).

Tendo em vista o aumento significativo da procura por fórmulas manipuladas e o uso frequente de produtos clareadores à base de hidroquinona pela sociedade, é incontestável a importância de estudos que busquem garantir o controle de qualidade dessas preparações. Desta forma o presente trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de cremes contendo hidroquinona produzidos em diferentes farmácias de manipulação nos municípios de Prudentópolis-Pr e Guarapuava-Pr, através de análises físico-químicas e de rotulagem de três amostras de cremes, sendo denominadas como F1, F2 e F3.

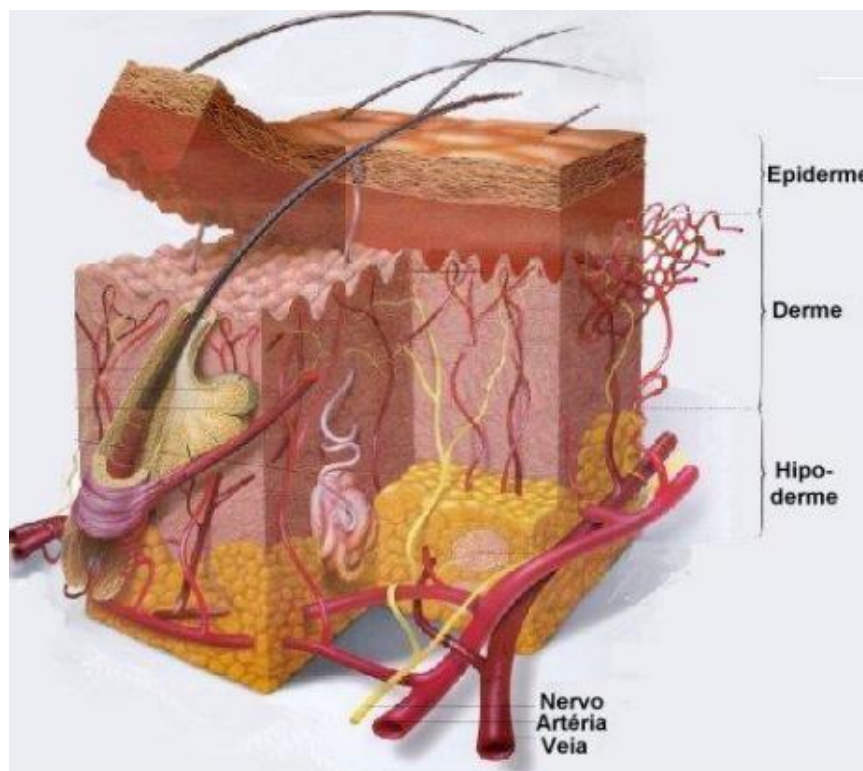
2. REVISÃO TEÓRICA

2.1 Pele e melanina

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano, correspondendo a cerca de, 16% do peso corporal, além de ser responsável pelo revestimento externo do corpo protegendo-o contra fatores exógenos, possui outras funções como controle da temperatura corpórea, produção de vitamina D, excreção de eletrólitos, função sensorial, estética, proteção contra estímulos danosos como a radiação ultravioleta (KIERSZENBAUM, 2012; GHELLERE, 2020).

A estrutura da pele é formada por três camadas: a epiderme, camada superficial; a derme, camada intermediária; e a hipoderme, camada subcutânea, representadas na figura 1 (HERNANDEZ, MERCIER-FRESNEL, 1999; ZORZI, 2007; LEONARDI, 2008).

Figura 1: Estrutura de camadas da pele



Fonte: OLIVEIRA, 2012

A epiderme é a camada superior da pele, é constituída de diferentes camadas formadas principalmente pelos queratinócitos, são elas: camada córnea, granulosa, espinhosa e basal. A sua constituição inclui também os melanócitos que estão situados junto à camada basal e são

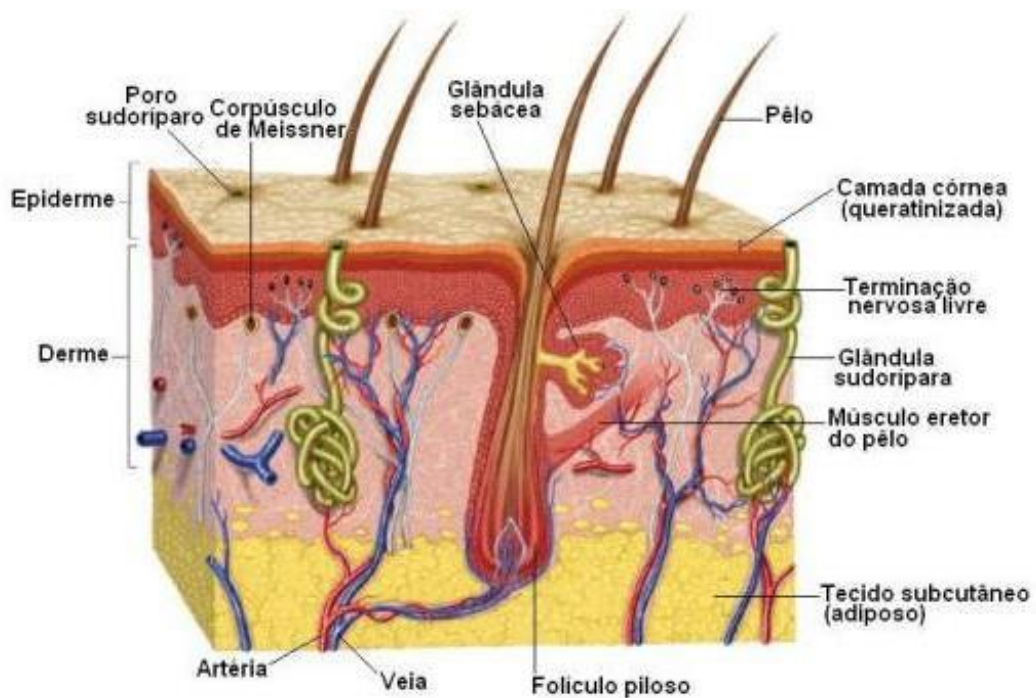
responsáveis pela síntese da melanina (GARCIA, 2004; GONCHOROSKI, 2005; NICOLETTI, 2009).

A derme se caracteriza por ser a parte do tecido conjuntivo mais espesso e profundo. Consiste em um tecido resistente e elástico, pois, seu principal componente fibroso é o colágeno e a elastina. Nela estão presentes vasos sanguíneos, células imunitárias, glândulas sudoríparas, folículos pilo-sebáceos e receptores sensoriais (GONCHOROSKI, 2005; GHELLERE, 2020).

A hipoderme é a camada mais profunda da pele formada por tecido adiposo. Sua espessura varia de acordo com os indivíduos e possui algumas funções como reserva energética, conservação da temperatura corporal e proteção dos órgãos contra choques mecânicos (RODRIGUES, 2014).

A Figura 2 traz a representação das estruturas da pele e suas peculiaridades.

Figura 2: Representação das estruturas da pele

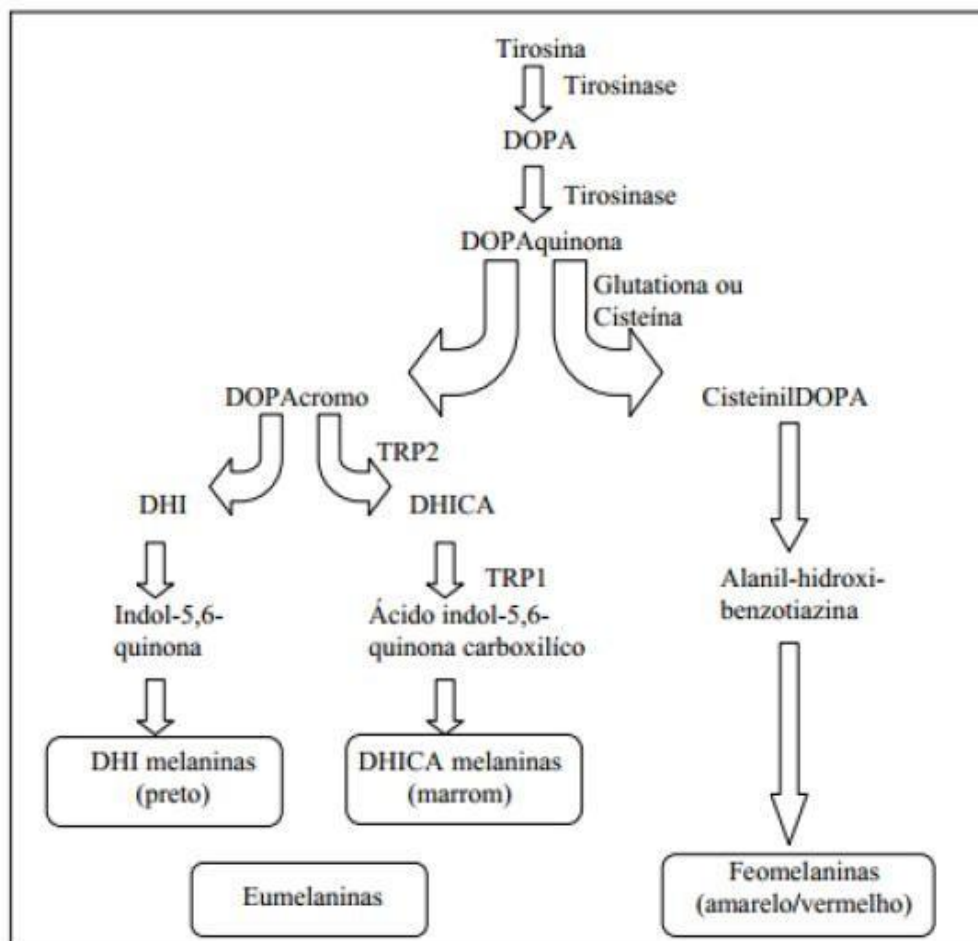


Fonte: ALVES, 2015

A melanina é um pigmento produzido pelo organismo que dá cor à pele, cabelo e pelos. Sua síntese ocorre no interior dos melanócitos presentes na epiderme pelos melanossomos a partir de uma reação bioquímica envolvendo o aminoácido tirosina e a enzima tirosinase que age como catalisador. Essa reação é chamada de melanogênese (GARDONI, *et al.*, 2004; RIBEIRO, 2010; MENDONÇA, 2014).

A síntese de melanina começa com a oxidação da tirosina em DOPA (dioxifenilalanina) que é oxidada em dopaquinona. Ambas as reações ocorrem com a presença de oxigênio molecular e são catalisadas pela enzima tirosinase. A ausência ou presença da cisteína determina o rumo da reação e o tipo de melanina que será formada, eumelanina ou feomelanina. Na presença de cisteína ou glutatona a mesma reage com a dopaquinona formando as cisteinildopas (5-S-cisteinildopa e 2-S-cisteinildopa), a cisteinildopa é oxidada em intermediários de benzotiazínicos que levam a formação da feomelaninas. Na ausência de cisteína ou glutatona a dopaquinona é convertida em ciclodopa (leucodopacromo) e em seguida em dopacromo que sofre degradações formando DHI (dopa,5,6 diidroxiindol) e DHICA (5,6 diidroxiindol-2-acido carboxílico) que são oxidados levando a formação da eumelanina como é mostrado na figura 3 (EBANSKS; WICKETT; BOISSY, 2009; MIOT *et al.*, 2009; GILLBRO; OLSSON, 2010).

Figura 3: Via de síntese da melanina



Fonte: PETIT, 2003

2.2 Histórico da hidroquinona

A hidroquinona é uma substância ativa frequentemente utilizada pelo seu efeito clareador da pele. Apesar do seu grande uso como despigmentante seus derivados são comumente utilizados na indústria química na fabricação de resinas plásticas, fotografias, cosméticos, medicamentos e em próteses dentárias de acrílico (RIBAS; SCHETTINI; CAVALCANTE, 2009).

Os primeiros relatos sobre a hidroquinona foram feitos pelo pesquisador Woehler em 1844, que adicionou hidrogênio à 1,4-benzoquinona obtendo por via sintética o 1,4-dihidroxibenzeno (GARCIA, 2004). A ação despigmentante da hidroquinona foi observada primeiramente em operários da indústria de borracha que manuseavam monobenziléter de hidroquinona (ENGASSER, MAIBACH, 1981).

Durante a década de 1950, a hidroquinona começou a ser comercializada como protetor solar, e à partir daí foi notado seu potencial poder despigmentante, assim, depois de um certo tempo começou a ser comercializada em alguns lugares do EUA como agente tópico. Em 1961, Spencer fez o primeiro estudo usando hidroquinona nas concentrações de 2,3 % e 5,0 % duas vezes ao dia, durante três meses no dorso da mão de homens brancos com lentigo solar. Os resultados obtidos demonstraram que a porcentagem de substância utilizada está diretamente relacionada com seu efeito, com reaparecimento das manchas quando o tratamento foi suspenso. Em 1998, foi feito um estudo do uso de hidroquinona 4,0 % com protetor solar de amplo espectro, os resultados concluíram melhora de 89,5% dos pacientes (SHETH, PANDYA, 2011).

O nome hidroquinona foi estabelecido pela International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) em 1993. É considerada um dos ativos mais eficazes no tratamento de hiperpigmentações, usada a mais de 50 anos no tratamento do melasma (COSTA, *et al.*, 2010; MEDEIRO, 2014; BODO; RODRIGUES; RABITO-MELO, 2018).

No Brasil a hidroquinona é um ativo frequentemente utilizado em produtos dermatológicos, porém, em alguns países como Japão, Comunidade Europeia esse ativo é proibido devido o seu efeito citotóxico (RIBEIRO, 2010).

2.3 Hiperpigmentação e uso de hidroquinas

A hiperpigmentação é o resultado de uma disfunção pigmentar que leva ao aumento da pigmentação de um tecido. Ela ocorre devido à produção excessiva de melanina pelos

melanócitos ou pelo aumento do número de melanócitos. O excesso de produção da melanina não se distribui uniformemente na pele e acaba se acumulando em alguns locais originando assim as manchas hiperpigmentadas (LINDER, 2010).

Vários fatores levam a ocorrência da hiperpigmentação. Os fatores podem ser exógenos como a exposição à radiação ultravioleta (UV) ou o uso de fármacos como, por exemplo, a cloroquina. Podem ainda ser endógenos, como a idade, alergias, desordens endócrinas e doenças sistêmicas (ALLEN, 2004; GONCHOROSK, CORRÊA, 2005; GÁRCIA, *et al.*, 2007; KATO; SOUZA; GOMES, 2010). Alguns exemplos de hipermelanoses cutâneas são, melasma, lentigos e hiperpigmentação pós-inflamatória (RODRIGUES, 2014; SAMPAR, 2016).

O melasma ocorre principalmente em mulheres, e é caracterizado por manchas de coloração castanho-claro à castanho escuro com bordas irregulares localizadas predominantemente na face e mais raramente nos braços e região esternal (Figura 4). Sua ocorrência pode ser relacionada a diversos fatores como exposição á radiação ultravioleta, predisposição genética, gestação, uso de contraceptivos orais, disfunções endócrinas e tratamentos hormonais (MOREIRA, *et al.*, 2010; VASANOP, POONKIATI, KUNLAWAT, 2011).

Figura 4: Hipermelanose cutânea: Melasma



Fonte: MOREIRA, *et al.*, 2010

Lentigo são manchas pequenas pontuadas que aumentam com a idade, possuem coloração vai de tons castanhos a negro, como demonstrado na figura 5 e 6, aparecem com mais frequência em áreas expostas ao sol. Ocorrem geralmente após os 60 anos de idade devido à hiperprodução de melanina que se dá pelo aumento na quantidade de melanócitos (FUNARI, 2011; VASHI, KUNDU, 2013; RIVITTI, 2014).

Figura 5 Lentigo maligno



Fonte: FRANKEL, 2006

Figura 6: Lentigo simples



Fonte: FRANKEL, 2006

A hiperpigmentação pós-inflamatória ocorre após o reestabelecimento de um processo inflamatório como acne, psoríase, pseudofoliculite, respostas de hipersensibilidade induzida por drogas e procedimentos estéticos (ALCHORNE; ABREU, 2008), deixando uma mancha escura no local acometido (Figura 6) (VASHI, KUNDU, 2013). As alterações presentes na hiperpigmentação pós-inflamatórias podem ocorrer tanto na forma de hiperpigmentação epidérmica onde pode-se observar um aumento da produção e transferência da melanina para os queratinócitos, como na forma dérmica onde a membrana basal é danificada e a melanina entra na derme, onde é fagocitada por macrófagos dérmicos (GONCHOROSKI, CORRÊA 2005; VASHI, KUNDU, 2013).

Figura 7: Dermatoscopia de uma região cutânea afetada por hiperpigmentação pós-inflamatória



Fonte: MARTINI, COSTA, CAMPOS, 2019

A hidroquinona é o agente despigmentante mais conhecido e também um dos mais utilizados no mundo, seu mecanismo de ação consiste na inibição da enzima tirosinase, que é uma enzima essencial para síntese da melanina (OLIVEIRA, *et al.*, 2004; GONCHOROSKI, CORRÊA 2005; DRAELOS, *et al.*, 2007; VASHI, KUNDU, 2013). Em 1974, Jinbow e seus colaboradores realizaram um estudo que mostrou que a hidroquinona realiza uma inibição seletiva da tirosinase nas duas primeiras etapas da melanogênese, essa

inibição pode ocorrer devido a três condições: a hidroquinona age como substrato competitivo devido a sua semelhança com a tirosinase; a hidroquinona se liga quimicamente a um composto intermediário da síntese, bloqueando a formação de melanina; ocorre à formação de derivados da hidroquinona, a hidroxibenzoquinona e a p-benzoquinona, esses derivados podem causar degradação dos melanócitos, pelo fato de serem altamente reativos (NOTO, *et al.*, 1995).

A concentração utilizada de hidroquinona para o tratamento de hiperpigmentações varia de acordo com o local em que a mesma vai ser aplicada, em produtos que se destinam a aplicação facial a concentração varia de 2 a 5%, já para aplicação no tronco e extremidades pode variar de 6 a 10%. Apesar de poder ser usada em concentrações de até 10% é recomendado utilizar a menor concentração possível devido o risco de desencadear efeitos adversos (FRASSON; CANSSI, 2008).

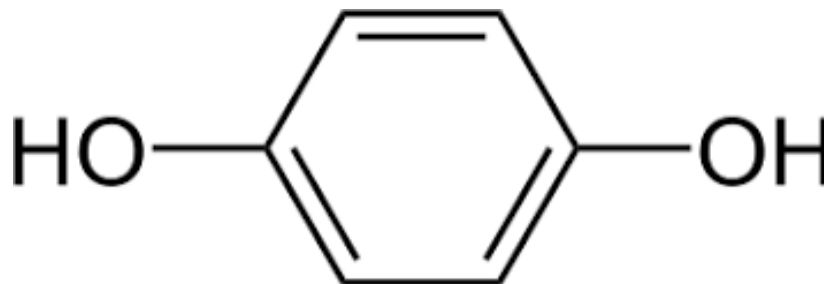
É possível começar a notar os resultados do tratamento com hidroquinona a partir do primeiro mês de uso (MANZOTTI; FELIPE, 2013). É importante fazer o uso de bloqueadores solares durante e após o tratamento, para prevenir que as manchas voltem a aparecer, pois, quando o tratamento é interrompido a síntese de melanina é normalizada (BATISTUZZO, *et al.*, 2006; TAGLIARI, *et al.*, 2008).

2.4 Características físico-químicas da hidroquinona

A hidroquinona quimicamente conhecida como 1,4-benzenodiol apresentando fórmula molecular $C_6H_6O_2$ é uma substância que se apresenta na forma de cristais brancos e cristalinos (Figura 8) os quais se oxidam facilmente quando expostos ao ar, são solúveis em água e facilmente solúveis em álcool etílico. Possui massa molecular de 110,11 e ponto de fusão entre 170 °C a 171 °C (FARMACOPEIA, 2019).

Figura 8: Cristais de hidroquinona

Fonte: MENDONÇA, 2014

Figura 9: Estrutura química da hidroquinona

Fonte: RODRIGUES, 2014

2.5 Estabilidade e conservação da hidroquinona

A grande desvantagem da hidroquinona é sua instabilidade química. A partir do momento que entra em contato com o ar e se oxida ela perde sua atividade terapêutica. A degradação da hidroquinona pode ser observada através da mudança de coloração (FRASSON, CANSSI, 2008). A adição de um antioxidante adequado à formulação é a melhor forma de retardar o processo oxidativo, deve ser feito também o controle do pH e possíveis catalizadores, além de embalar e armazenar o produto final da maneira adequada (NICOLETTI, COSTA, COSME, 2009; ZANON, 2010).

O pH ideal para substâncias contendo hidroquinona é de 4,0 a 6,0 (MANZOTTI, FELIPE, 2013) , sendo o tipo mais comum a emulsão óleo/água que possui vantagens como rápida absorção e fácil remoção (ZANON, 2010). A base mais adequada são as não-iônicas, pois evitam a quelação e a interação dos íons com a hidroquinona, contribuindo assim com a manutenção da estabilidade evitando a oxidação (BOLDRINI, 2005).

Os principais antioxidantes utilizados em formulações contendo hidroquinona em sistemas aquosos são o bissulfato de sódio, metabissulfato de sódio e o ditionito de sódio, esses podem também serem combinados com antioxidantes de sistemas oleosos como hidroxibutiltolueno. A presença de íons metálicos na formulação também pode favorecer o processo de oxidação, nesse caso é utilizado o EDTA que age fazendo a quelação desses íons (FRASSON, CANSSI, 2008).

A eficácia do antioxidante é avaliada através de um estudo de estabilidade farmacêutica, esse estudo avalia a reação da fórmula quando submetida a fatores ambientais como luz, temperatura e umidade. É utilizado também para estabelecer o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento do produto (FARINELLI, 2008).

A escolha da embalagem para o armazenamento do produto final é de suma importância, pois é ela quem vai garantir a segurança do produto, protegendo o mesmo de interferências físicas do exterior e fatores externos, como luz e umidade (CARREIRA, 2009; KATO, SOUZA, GOMES, 2010; JAIME, *et al.*, 2011). Bisnagas metálicas são uma opção, pois impedem a passagem da luz prevenindo a oxidação (MONTAGNER, FRASSON, 2007). É recomendado também que o creme seja armazenada sob refrigeração dado que altas temperaturas aceleram o processo de oxidação (SOUZA, 2004).

2.6 Legislação vigente

Apesar da sua grande eficácia no tratamento de hiperpigmentações o uso da hidroquinona vem sendo proibido em alguns lugares do mundo, como no Japão, continente Europeu e parte da Ásia, devido os malefícios que ela pode causar a longo prazo (USA, 2009; DRAELOS, *et al.*, 2010).

Um dos principais efeitos adversos causados pelo uso crônico da hidroquinona é a ocronose exógena, que é caracterizada por hiperpigmentação negro-azulada fuliginosa, ela ocorre principalmente em indivíduos com pele altamente pigmentada. Outras reações que podem ocorrer são: dermatites, leucoderma, carcinoma de células escamosas no sítio de

ocronose exógena, pigmentação de esclera e unhas, diminuição da capacidade de cicatrização da pele, catarata (RIBAS, SCHETTINI, CAVALCANTE, 2009; UNDI, *et al.*, 2011).

De acordo com a RDC 83/16 descrita pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no Brasil é proibido a adição de hidroquinona em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes (BRASIL, 2016).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar a análise físico-química de 3 amostras de manipuladas contendo hidroquinona a 5%, manipuladas em farmácia de manipulação nas cidades de Guarapuava e Prudentópolis-Paraná.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar o processo de rotulagem das formulações;
- Avaliar as características organolépticas das formulações;
- Determinar o pH das formulações;
- Realizar o teste de centrifugação e verificar estabilidade das formulações;
- Realizar e analisar a estabilidade acelerada das formulações.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os métodos foram realizados nos Laboratórios de Farmacotécnica e Química da Faculdade Guairacá, estando todos os equipamentos, reagentes e vidrarias disponíveis nestes. As formulações foram manipuladas em farmácias de manipulação das cidades de Guarapuava e Prudentópolis – PR.

4.1 Obtenção das amostras

As amostras contendo hidroquinona a 5% foram adquiridas em 3 farmácias de manipulação das cidades de Guarapuava e Prudentópolis – PR. Todas foram manipuladas em creme base, contendo antioxidante embaladas em bisnagas de plástico e alumínio. Foram identificadas como F1, F2 e F3.

4.2 Análise dos rótulos e embalagens

Todas as embalagens e rótulos das formulações foram analisados seguindo a legislação na RDC 67/2007 com o objetivo de verificar o cumprimento das regras impostas para rotulagem e embalagem de formulações magistrais.

4.3 Características organolépticas

As formulações foram avaliadas em relação às suas propriedades organolépticas por observação visual a olho nu contra fundo branco, avaliando-se os parâmetros:

- Aspecto: quanto a sua forma farmacêutica e homogeneidade;
- Coloração: branco a amarelado;
- Odor: característico ou com adição de fragrâncias (BRASIL, 2004).

4.4 Determinação de pH

As amostras foram submetidas à avaliação de pH, através de determinação potenciométrica utilizando-se um pHmetro previamente calibrado em soluções de pH 7 e pH 4. As amostras foram diluídas em água destilada (1:10 p/v), devidamente homogeneizadas.

Foram realizadas três avaliações diretamente em cada amostra, obtendo-se a média. O teste foi realizado em temperatura ambiente (BRASIL, 2004).

4.5 Teste de centrifugação

A estabilidade após estresse mecânico, teste de centrifugação, foi verificada em tubo de ensaio cônico, graduado, para centrífuga, onde foram adicionadas 5,0g de cada formulação em duplicata, pesadas em balança analítica e submetidas à centrifugação a 3000 rpm por 15 minutos, a temperatura ambiente. Logo após, as amostras foram analisadas visualmente quanto à separação de fases, cremeação, floculação, ou outros sinais de instabilidade (BRASIL, 2004).

4.6 Estabilidade acelerada

Foram adicionados 7 g de cada formulação em 3 béqueres de 50 mLs, sendo estes fechados com papel filme e submetidas ao estresse térmico.

Para a avaliação de estabilidade acelerada as formulações foram submetidas a diferentes condições de estresse por 7 e 14 dias. Entre elas, a estocagem em refrigerador entre 4 a 10°C, em estufa a aproximadamente 50°C e na janela (exposição solar). Após o período estipulado as variações na estabilidade foram avaliadas através de modificações sensoriais como alteração de cor, odor, aspecto e separação de fases (FRASSON; MUNDSTOCK, 2005).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Análise dos rótulos e embalagens

As embalagens de cremes contendo hidroquina 5% foram analisadas quanto a sua integridade e seus rótulos. A RDC 67/2007 dispõe sobre as boas práticas de manipulação e aborda como as preparações magistrais devem ser rotuladas, citando as informações obrigatórias que devem ser adicionadas ao rótulo (BRASIL, 2007).

No quadro 1 foram enquadradas informações contidas nas embalagens das amostras, bem como os dizeres legais exigidos na rotulagem de preparações magistrais segundo a RDC 67/2007.

Quadro 1: Informações de rotulagem das formulações avaliadas

Dizeres legais	Formulação F1	Formulação F2	Formulação F3
Nome do prescritor	Não consta	Não consta	Não consta
Nome do paciente	Consta	Consta	Consta
Número de registo da formulação no Livro de Receituário	Consta	Consta	Consta
Data da Manipulação	Consta	Consta	Consta
Prazo de validade	Consta	Consta	Consta
Componentes da formulação com respectivas quantidades	Consta	Consta	Consta
Número de unidades	Consta	Consta	Consta
Peso ou volume contido	Consta	Consta	Consta
Posologia	Consta	Conta	Não consta
Identificação da farmácia	Consta	Consta	Consta
C.N.P.J	Não consta	Consta	Não consta
Endereço completo	Consta	Consta	Não consta
Nome do farmacêutico responsável e CRF	Consta	Consta	Consta

Fonte: elaborada pela autora, 2020

Considerando as informações contidas no quadro 1 observa-se que os rótulos de todas as preparações não estão de acordo com a legislação vigente devido à falta de informações. As três amostras não apresentaram o nome do prescritor, as amostras F1 e F3 não apresentaram o C.N.P.J da empresa. A amostra F3 também não apresentou a posologia e o endereço completo.

É de extrema importância que todas as informações contidas na resolução estejam presentes, pois as mesmas possibilitam a identificação do produto, orientações quanto ao uso adequado e a possibilidade de rastreamento em casos de desvio de qualidade (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Além das especificações citadas acima algumas preparações magistrais devem possuir advertências que assegurem a conservação, uso correto e seguro do produto (BRASIL 2007). Formulações que contém hidroquinona devem conter em sua embalagem advertências como: “Conservar em geladeira”, “Uso noturno”, “Uso externo”, “Proibido utilizar durante a gestação (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

No quadro 2 estão citadas as advertências contidas nas embalagens das amostras adquiridas.

Quadro 2: Advertências contidas na embalagem

Advertências	F1	F2	F3
Conservar na geladeira	Consta	Não consta	Consta
Uso noturno	Consta	Consta	Não consta
Uso externo	Consta	Não consta	Não consta
Proibido utilizar durante a gestação	Não consta	Não consta	Não consta

Fonte: Elaborada pela autora, 2020

Em relação às advertências a formulação F1 é a que mais possui advertências, as mesmas também foram apresentadas de forma clara e objetiva. A formulação F2 apresenta o horário de uso, porém ao contrário da F1 e F2 não orientam sobre o armazenamento do creme, quando questionado a farmacêutica responsável afirmou que não havia necessidade de manter o creme na geladeira. A formulação F3 apenas advertia sobre o armazenamento.

A RDC 67/2007 estabelece que os recipientes utilizados para embalar os produtos manipulados devem garantir a estabilidade da formulação tanto físico-química como

microbiológica (BRASIL, 2007). No quadro 3 pode-se observar o tipo de embalagem escolhido para o acondicionamento de cada formulação adquirida e o prazo de validade estipulado por cada farmácia.

Quadro 3: Informações sobre os cremes manipulados contendo hidroquinona 5%

Amostra	Embalagem	Prazo de validade
F1	Bisnaga metálica	120 dias
F2	Bisnaga metálica	120 dias
F3	Bisnaga plástica	90 dias

Fonte: Elaborada pela autora, 2020

A hidroquinona se oxida facilmente devido a sua instabilidade química, com isso a bisnaga de metal é considerada a melhor escolha para embalagem de formulações contendo hidroquinona por reduzir o contato da formulação com o ar e a luz ajudando assim a manter a estabilidade da formulação. As bisnagas de plástico não possuem a mesma eficácia em manter a estabilidade, influenciando assim na oxidação da hidroquinona (KATO, 2010; MANZOTTI, 2013; SHIMABUKU, 2009).

Observa-se que as amostras F1 e F2 são as que estão armazenadas da maneira mais correta e possuem um prazo de validade maior. Já a amostra F3 que está embalada em bisnaga de plástico possui um prazo de validade menor, pois a mesma se apresenta mais favorável à oxidação e contaminações (SAMPAR, 2016).

5.2 Características organolépticas , pH e centrifugação

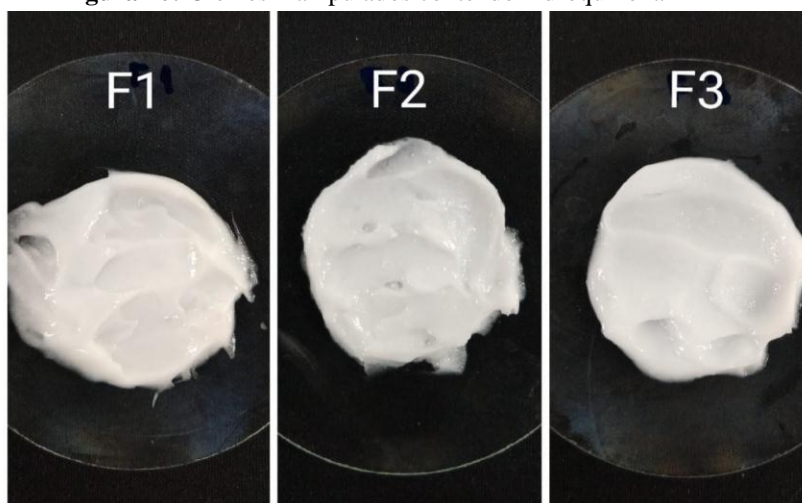
Após a análise do rótulo e da embalagem foram avaliadas as características organolépticas, pH e feito o teste de centrifugação os resultados foram demonstrados no quadro 4.

Quadro 4: Características organolépticas (1ª análise), determinação de pH e teste de centrifugação

Características Analisadas	1º Análise		
	F1	F2	F3
Aspecto	Homogêneo, brilhante e consistente	Homogêneo, opaco e consistente	Homogêneo, brilhante e menor consistência comparado a F1 e F2.
Coloração	Branco bege	Branco	Branco
Odor	Característico da base	Com essência	Inodoro
pH	4,36	4,4	3,5
Teste de Centrifugação	1	1	1

Fonte: Elaborada pela autora, 2020

Na primeira análise feita, conforme apresentado no quadro acima, todas as formulações mostraram-se homogêneas e consistentes, sendo que a amostra F2 mostrou-se mais opaca em relação à amostra F1 e F3 que apresentaram-se mais brilhantes. A amostra F3 apresentou menor consistência quando comparada as amostras F1 e F2. Em relação à coloração e odor a amostra F1 apresentou cor branco bege e odor característico da base, a F2 cor branca e odor característico de essência, já a F3 branca e inodoro (Figura 10).

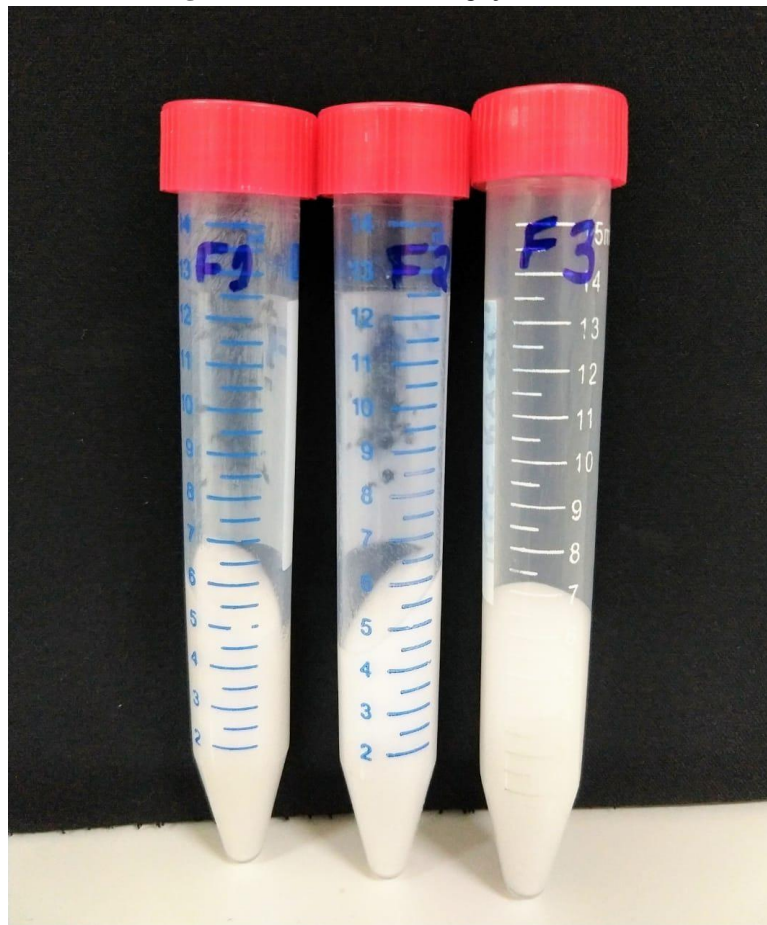
Figura 10: Cremes manipulados contendo hidroquinona

Fonte: Elaborado pela autora, 2020

Em relação ao pH todas as amostras F1 e F2 se mostraram dentro do valor ideal para substâncias contendo hidroquinona que é de 4,0 a 6,0, ou seja, compatível com o pH da pele (MANZOTTI, FELIPE, 2013) apresentando os seguintes valores F1 4,36; F2 4,40. Já a amostra F3 apresentou um valor de pH mais ácido abaixo do ideal, 3,5.

No Teste de Centrifugação evidenciou-se que todas as amostras possuem estabilidade pois não demonstraram separação de fases, cremeação, floculação, ou outros sinais de instabilidade conforme mostrado na figura 11.

Figura 11: Teste de centrifugação



Fonte: Elaborado pela autora, 2020

5.3 Estabilidade acelerada

Para avaliar a estabilidade acelerada as amostras foram avaliadas em três etapas: logo após a preparação, sete dias após a preparação e 14 dias após a preparação, além de serem submetidas a três ambientes diferentes: refrigerador 4 a 10 °C, estufa a 50 °C e exposição solar. Três características foram avaliadas: aspecto, cor e odor (Quadro 5).

Quadro 5: Resultados da análise organoléptica dos cremes contendo hidroquinona submetidos a diferentes condições de armazenamento

Dia experimental	Tratamento	Características Organolépticas		
		Aspecto	Cor	Odor
0	T.A –F1	Homogêneo	Branco bege	Característico
	T.A –F2	Homogêneo	Branco	Característico
	T.A –F3	Homogêneo	Branco	Inodoro
	G – F1	N/A	N/A	N/A
	G – F2	N/A	N/A	N/A
	G – F3	N/A	N/A	N/A
	E – F1	N/A	N/A	N/A
	E – F2	N/A	N/A	N/A
7	T.A –F1	Homogêneo	Branco bege	Característico
	T.A –F2	Homogêneo	Branco	Característico
	T.A –F3	Homogêneo	Branco	Característico
	G – F1	Homogêneo	Branco bege	Característico
	G – F2	Homogêneo	Branco	Característico
	G – F3	Homogêneo	Branco	Característico
	E – F1	Consistente	Marrom	Característico de queimado
	E – F2	Consistente	Marrom	Característico de queimado
14	T.A –F1	Homogêneo	Amarelado	Característico
	T.A –F2	Homogêneo	Branco	Característico
	T.A –F3	Homogêneo	Branco opaco	Característico
	G – F1	Homogêneo	Branco bege	Característico
	G – F2	Homogêneo	Branco	Característico
	G – F3	Homogêneo	Branco	Característico
	E – F1	Consistente	Marrom	Característico de queimado
	E – F2	Consistente	Marrom	Característico de queimado
E – F3	Consistente	Marrom	Característico de queimado	

Temperatura ambiente (T.A); Geladeira (G); Estufa (E); Não se aplica (N/A)

Fonte: Elaborado pela autora, 2020

Analisando o quadro 5 pode-se observar que os cremes se mantiveram totalmente estáveis quando armazenados em geladeira não demonstrando nenhuma alteração (Figura 12), já em temperatura ambiente ocorreram algumas alterações como alteração da coloração na amostra F1 (Figura 13), além disso apesar de manterem a homogeneidade os mesmos ficaram com aspecto cristalino. O teste de estabilidade acelerada em estufa a 50° foi o qual mais mostrou alterações, todas as amostras apresentaram alteração no aspecto, cor e odor (Figura 14).

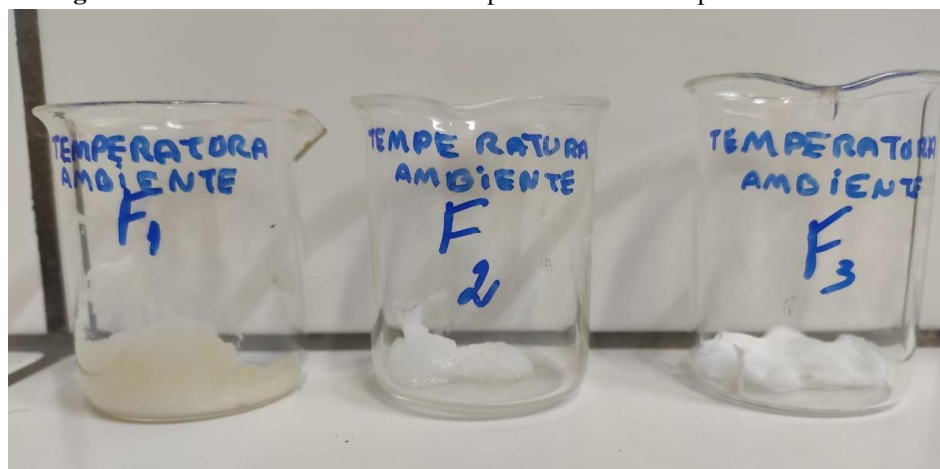
A alteração de cor observada em algumas amostras indicam a ocorrência de um processo oxidativo, o que acaba gerando a amostra um aspecto desagradável e a perda da sua eficácia, pois o processo oxidativo deve acontecer apenas após a aplicação do produto na pele (BALBINOT; AGNES, 2012; FRASSON; CANSSI, 2008).

Figura 12: Amostra armazenada em geladeira após 14 dias



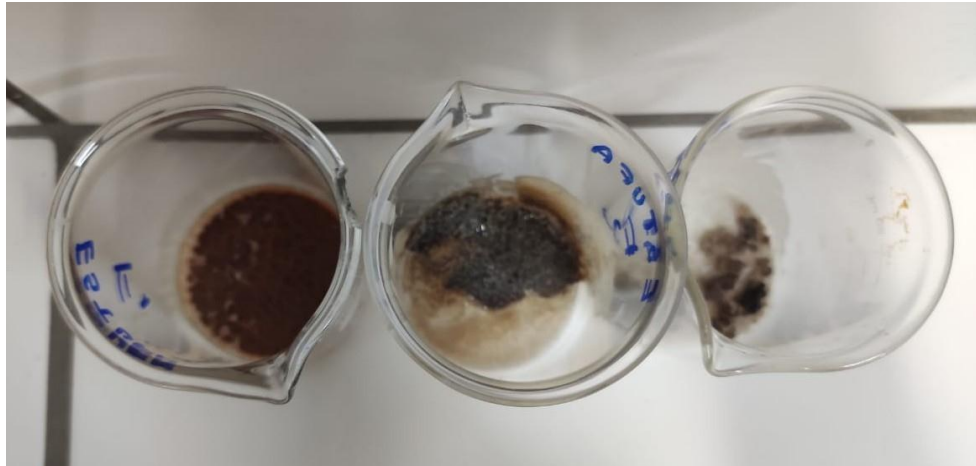
Fonte: Elaborado pela autora, 2020

Figura 13: Amostra armazenada em temperatura ambiente após 14 dias



Fonte: Elaborado pela autora, 2020

Figura 14: Amostra armazenada em estufa após 14 dias



Fonte: Elaborado pela autora, 2020

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os resultados apresentados e discutidos nesse trabalho é possível concluir que:

Ambas as formulações apresentaram divergências em relação à rotulagem, pois não atendiam as normas da resolução 67/2007 onde é estabelecido as principais informações que devem estar descritas no rotulo do produto.

Nenhuma das amostras respondeu negativamente aos testes de centrifugação, porém a amostra F3 demonstrou um pH mais ácido que as demais oque pode causar irritação na pele dos usuários. Nos testes de estabilidade acelerada pode-se observar que as amostras permaneceram mais estáveis quando armazenadas sob refrigeração não demonstrando alterações em suas características organolépticas durante os 14 dias, já quando submetidas à elevação de temperatura, estufa 50°, todas apresentaram alterações em todas características organolépticas analisadas. As amostras avaliadas em temperatura ambiente também apresentaram algumas alterações, a F1 apresentou mudança de coloração e todas ficaram com aspecto cristalino, observando esses resultados conclui-se que as amostras possuem maior estabilidade quando armazenadas sob refrigeração, porém na hora da aquisição apenas duas farmácias fizeram essa recomendação F1 e F3.

As embalagens metálicas demonstraram maior eficácia, pois diminuem o risco de oxidação do produto e conseqüentemente aumentam o prazo de validade, tendo assim um melhor custo-benefício.

Portanto, podemos concluir a importância do controle de qualidade com o intuito de garantir a segurança e eficácia do produto e da padronização das embalagens, informações e advertências contidas na mesma, dando ênfase a orientações sobre o armazenamento correto do produto.

7. REFERÊNCIAS

ALCHORNE, M. M. A.; ABREU, M. A. M. **Dermatologia na pele negra**. Anais Brasileiros de Dermatologia, São Paulo, n.1 p. 7-20, jan. 2008.

ALLEN, L. V. Jr. **Basics of compounding for skin discolorations**. Int J Pharm Compd. v. 8, n. 5, p. 376-80, 2004.

ALVES, N. C. **Penetração de ativos na pele: revisão bibliográfica**. Revista Amazônia Science & Health, v.3, p. 36-43, 2015.

BALBINOT, F.; AGNES, E. J. **Avaliação da estabilidade físico-química de emulsões contendo associação de ácido glicólico e hidroquinona**. 2012. 18 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade De Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2012.

BATISTUZZO, J.A.O., ITAYA, M., ETO, Y. **Formulário Médico-Farmacêutico**. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks; 2006. 670 p.

BOLDRINI, F. **Obtenção E Caracterização Do Complexo Molecular Hidroquinona/Beta-Ciclodextrina E Estudo Do Uso Dermatológico**. Repositório Institucional UNESPE Universidade de São Paulo UNESPE Programa de pós-graduação, 2005.

BODO, L. F. L; RODRIGUES, S. T; RABITO-MELO, F. M.; **Eficácia e segurança de agentes despigmentantes em comparação à hidroquinona**. Terra e Cultura, v.34, 2018

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Resolução nº67, de 08 de outubro de 2007**. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. 2004. 52 p. Diário oficial da República federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº83, de 17 de junho de 2016**. Regulamento Técnico MERCOSUL sobre lista de substâncias que não podem ser utilizadas em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**, v.2. 6ªed. Brasília, DF, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional Da Farmacopéia Brasileira**. 2a Ed. Brasília, DF: ANVISA, 224p., 2012.

CALAÇA, G. N.; STETS, S.; NAGATA, N.; **Determinação simultânea de ácido kójico e hidroquinona por espectrofotometria visível e calibração multivariada**. Química Nova. v. 34, n. 4, p. 630-635, 2011.

CARREIRA, M. S. C. **Desenvolvimento de uma ferramenta para o acondicionamento de medicamentos na indústria farmacêutica.** 2009. 117 f. Dissertação (Mestre em Engenharia e Gestão Industrial) – Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2009.

COSTA, A.; MOISÉS, T. A.; CORDERO, T.; ALVES, C. R. T.; MARMIRORI, J. **Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma.** Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 85, n. 5, p. 613-620, set/out. 2010.

Cunha et al. **Determinação rápida de hidroquinona usando análise por injeção em batelada (BIA) com detecção amperométrica.** Química Nova. v. 36, n. 5, p. 663-668, 2013.

DRAELOS, Z. D. **Skin lightening preparations and hydroquinone controversy.** Dermatology Therapy, v. 20, p 308-313, 2007.

DRAELOS, Z. D. YATSKAYER. M; BHUSHAN, P; SREEKUMAR, P; ORESAJO, C. **Evaluation of Kojic Acid, Emblica Extract and Glycolic Acid formulation compared with hydroquinone 4% for skin lightening.** Cutis, v. 86, p.153-158, 2010.

EBANKS, J. O.; WICKETT, R. R.; VOISSY, R. E. **Mechanisms Regulating Skin Pigmentation: The Rise and Fall of Complexion Coloration.** Int. J. Mol. Sci., v. 10, p, 4066-4087, 2009;

ENGASSER, P. G.; MAIBACH, H. I. **Cosmetics and dermatology: Bleaching creams.** J.Am. Acad. Dermatol. , v.5, 1981.

FARINELLI, Juliane. **Avaliação, modificação e validação de metodologia para estudo de estabilidade de hidroquinona em creme.** 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2008.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral.** São Paulo: Pharmabooks, 2008. v. 1, 3.

FRANKEL, D. H. **Field Guide to Clinical Dermatology.** 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. cap. 68. p. 163-164.

FRANSSON, A. P. Z; CANSSI, C. M. **Análise da qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/Rs.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicadas, vol. 29, n. 2, p. 197-201, 2008.

FRASSON, A. P. Z. MUNDSTOCK, M. H. **Avaliação da estabilidade físico-química de bloqueadores solares fps 30.** Revista Contexto & Saúde. Ijuí, Editora Unijuí v. 5, n. 8, jan./jun. • n. 9, jul./dez. 2005 p. 57-66.

FRIZON, T. **Comportamento Molecular Da Hidroquinona Em Preparações Farmacêuticas.** Universidade Católica De Goiás Universidade Estadual De Goiás Centro Universitário De Anápolis. 2010.

FUNARI A. P. **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.

GARCÍA, P. L. **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.

GARCÍA, P. L. *et al.* **Determination of optimum wavelength and derivate order in spectrophotometry for quantitation of hydroquinone in creams.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol. 43, n. 3, p 397 – 404, 2007.

GARDONI, B. L. K. *et al.* **Avaliação clínica e morfológica da ação da Hidroquinona e do Ácido Fítico como agentes despigmentantes.** Acta Farmacéutica Bonaerense, Buenos Aires, vol. 23, n. 3, p 297 – 303, 2004.

GHELLERE, C. I; **A pele e o melasma: prevenção e tratamento na gravidez.** BWS Journal. 2020 fev; 3, e20020072.

GILLBRO, J. M.; OLSSON, M. J. **The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agentes – existng and new approaches.** International Journal of Cosmetic Science, v. 33. p. 210-221, 2010.

GONCHOROSKI, Danieli Durks e CÔRREA, Giani Márcia **“Tratamento de hiperchromia pós-inflamatória com diferentes formulações clareadoras”** v. 17, nº 3/4, 2005.

HEMANDEZ, M., MERCIER-FRESNEL, M. **Manual de Cosmetologia.** 3ª Ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. 353 p.

JAIME, S. B. M. *et al.* **Avaliação da influência de microfissuras superficiais em frascos de vidro tipo I para produtos farmacêuticos.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, vol. 32, n. 1, p 95 – 104, 2011.

KATO, F. P.; SOUZA, M. S.; GOMES, A. J. P. S. **Verificação do prazo de validade de cremes contendo Hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, vol. 31, n. 2, p 199 – 203, 2010.

KIERSZENBAUM, A. L.; TRES, L. L. **Histologia e biologia celular.** 3. ed. Brasil: Elsevier, 2012. cap. 11. p. 348.

LEONARDI, G. R. **Cosmetologia Aplicada.** 2ª Ed. São Paulo: Santa Isabel; 2008.

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.

LINDER, Jennifer. **“Hyperpigmentation and Skin of Color”.** Skin Inc. p.3-4, 2010.

MANZOTTI, L. R.; FELIPE, D. F. **Avaliação da qualidade de formulações contendo hidroquinona manipuladas em farmácias de Maringá-PR.** Revista Saúde e Pesquisa, v. 6, n. 3, p 379 – 385, 2013.

MARTINI, A. P. M; COSTA, G. M. D; CAMPOS, P. M. B. G. M; **Characterization of Post-Inflammatory Hyperpigmentation related to Acne by Reflectance Confocal Microscopy: Morphological and structural aspects.** Biomed Biopharm v. 1, n.16, p. 70-9, 2019.

MEDEIRO, S. **Danos causados pela hidroquina durante o tratamento de manchas de pele.** Revista de trabalhos acadêmicos – Campos Niterói, América do norte, ago. 2014.

MELO, F. P. S. **Avaliação da qualidade dos medicamentos Omeprazol e Fluoxetina manipulados em algumas farmácias magistrais de Belo Horizonte.** 2013. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia das Radiações, Mineralse Materiais) – Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Belo Horizonte, 2013.

MENDONÇA, C. M. S. **Estudo de compatibilidade e estabilidade térmica do ácido retinóico, hidroquinona e excipientes por análise térmica.** 2014. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014.

MIOT, L. D. B. *et al.* **Fisiopatologia do melasma.** Anais Brasileiros de Dermatologia. v. 84, p. 623-35, 2009.

MONTAGNER, D., FRASSAN, A. P. Z. **Avaliação da Estabilidade de Cremes Contendo Hidroquinona a 2% após Longo Período de Armazenamento por meio do Teor e Características Físicas.** Revista Rx.,v. 1, p.35-38, 2007.

MOREIRA, A. M. *et al.* **Estudo duplo cego comparativo entre hidroquinona e extrato de uva-ursina no tratamento do melasma.** Surgical And Cosmetic Dermatology, v. 2, n. 2, p. 99-104, 2010.

NICOLETTI, M. A.; COSTA, E. P.; COSME, K. Z. **Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizante, como parâmetro indicativo de instabilidade de emulsões.** Revista Saúde, v. 3, n. 1, 7 p., 2009.

NOTO, G; PRAVATÀ, G; ARICÒ, M. **Melanogenesis and hydroquinone.** Acta dermatovenerologica, v. 4, n. 1, p 9-12, 1995.

OLIVEIRA, D. D. J. *et al.* **Controle de qualidade de cremes à base de hidroquinona adquiridos em farmácias magistrais: uma análise comparativa.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. v. 29, n.1, p. 7-13, 2019.

OLIVEIRA, L. J. N; ROCHA, I. M; GUILLO, L. A. **Ensaio radiométrico da tirosinase.** Revista Brasileira de Farmácia, v.85, n.1, p. 5-6, 2004.

OLIVEIRA, R. B. **Método de detecção e classificação de lesões de pele em imagens digitais a partir do modelo Chan-Vese e máquina de vetor de suporte.** 2012. 136f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2012.

PETIT, L. P., G. E. **Skin-lightening products revisited**. International Journal of Cosmetic Science., v. 24, p. 169-181, 2003.

RAJAGOPALAN, R; ANDERSON, R. T. **Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases**. Journal of American Academy of Dermatology., v. 37, p. 41-50, 1997.

RIBAS, J; SCHETTINI, A. P.M; CAVALCANTE, M. S. M; **Ocronose exógena induzida por hidroquinona: relato de quatro casos**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 85, n. 5, p 699-703, 2009.

RIBEIRO, Claudio. **Cosmetologia Aplicada a Dermoestética**. 2. Ed. São Paulo: Phamabooks, 2010.

RIVITTI, E. A. **Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti**. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2014. cap. 20. p. 8 e 161.

RODRIGUES, Ana Miguel da Silva. **Hiperpigmentação – Moléculas de Tratamentos Inovadoras**. 2014. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014.

SAMPAR, H. L; **Comparação entre métodos analíticos para a determinação da concentração de hidroquinona em cremes manipulados**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia-Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2016.

SHETH, V. M., PANDYA, A.G. **Melasma: a comprehensive update: part I**. J Am Acad Dermatol. 2011;65(4):689-97.

SHIMABUKU, P. S. et al. **Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília, SP**. Colloquium Vitae, vol. 1, n. 1, p 30 – 37, 2009.

SOUZA, V. M. **Ativos Dermatológicos**. São Paulo: Tecnopress, 2. ed. 2004. v.1.

TAGLIARI, M. P., STULZER, H. K., KELMANN, R. G., KUMINEK, G., SILVA, M. A. S. **Estabilidade térmica e compatibilidade da hidroquinona**. Cosmet Toilet. 2008; 20(3):50-3.

U.S.A. Food & Drug Administration. Department of Health and Human Services. **Hydroquinone: Nomination Profile**. 21 may 2009.

UDDIN, S; RAULF, A; KAZI, T. G; AFRID, H. I; LUTFULLAH, G. **Highly sensitive spectrometric method for determination of hydroquinone in skin lightening creams: application in cosmetics**. International Journal of Cosmetic Science, v.3, p 132-137, 2011.

VASANOP, V.; POONKIAT, S.; KUNLAWAT,T. **Melasma in men**. Journal of Cosmetic Dermatology, v. 11, p. 151-157, 2011.

VASHI, N. A; KUNDU, R. V. **Facial hyperpigmentation: causes and treatment.** British Journal of Dermatology, v. 169, p. 41-56, 2013.

ZANON, A. B. **Aspecto teórico e prático sobre a avaliação da estabilidade de emulsão manipuladas em farmácia.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

ZORZI, GK. **Nanoemulsões contendo solução extrativa de Achyroclinesatureioides: formulação, permeação cutânea e atividade antioxidante.** [dissertação mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia. Universidade. 2007.