

## AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CREMES DERMATOLÓGICOS MANIPULADOS NA CIDADE DE MARÍLIA, SP

Patricia Silva Shimabuku<sup>1</sup>, Livian Maria de Angelo Zilotti<sup>1</sup>, André Ribeiro Collins Cunha Cunha<sup>1</sup>, Leandra Aparecida B. Rigato, Marcos Alberto Zocoler<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discentes, <sup>2</sup>Docente do curso de Farmácia da Universidade de Marília (UNIMAR). [mazocoler@yahoo.com.br](mailto:mazocoler@yahoo.com.br)

### RESUMO

A farmácia magistral representa um importante segmento do mercado farmacêutico nacional e, a partir da RDC 67/2007, esta terá de obedecer as novas regras para garantir maior segurança, qualidade e eficácia das fórmulas manipuladas. Realizou-se um estudo da avaliação da qualidade de cremes dermatológicos de hidroquinona a 5%, ácido glicólico a 4% e uréia a 10% manipulados em Farmácias Magistrais na cidade de Marília, SP. Avaliaram-se as características organolépticas dos cremes, como coloração, odor, aspecto visual de separação de fases e consistência, determinação do pH e centrifugação, além da análise de rotulagem e embalagem. Os resultados obtidos nesta avaliação permitiram estabelecer que faltam informações técnicas aos manipuladores no que diz respeito à estabilidade de cremes dermatológicos, quanto a melhor faixa de pH para que o fármaco tenha estabilidade e atividade, melhor base utilizada, melhor local de armazenamento do produto, melhor tipo de embalagem utilizada para conservar a formulação e, conseqüentemente, faltam informações nos rótulos, prejudicando a qualidade e a segurança dos cremes manipulados.

**Descritores:** Loções de beleza, concentração de íons de hidrogênio, rotulagem de medicamentos.

### Stability evaluation of dermatologic creams manipulated in the city Marilia, SP

#### ABSTRACT

The magistral pharmacy represents an important segment in the national market of pharmacy and since the RDC 67/2007, will have to follow the new rules to guarantee more security, quality and efficacy of the manipulated formulae. A study was realized to evaluate the quality of the dermatologic creams with hydroquinone to 5%, glycolic acid to 4% and urea to 10% manipulated by magistral pharmacy in the city Marilia, SP. The organoleptic characters of creams were evaluated such as, coloring, smell, visual aspects of separation phases and consistence, pH determination and centrifugation, and analysis of the labeling and packaging. The obtained results permitted establish that there is a lack of technical information for the manipulators about the stability of the dermatologic creams, about pH, in order to pharmaceutical drug can have stability and activity, as well as, the better place to storage, the best kind of package to be used to preserve the pharmaceutical formulation and, in consequence, the lack of information may affect the quality and security of the manipulated dermatologic creams.

**Keywords:** Beauty Lotion, Hydrogen Ion concentration, medicine labeling.

## INTRODUÇÃO

A farmácia magistral representa um importante segmento do mercado farmacêutico brasileiro. A RDC 67/2007 dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias, instituiu novas normas de qualidade para o setor magistral, visando estabelecer rígidos parâmetros de qualidade de matéria-prima e produtos acabados (BRASIL, 2007). As farmácias de manipulação têm se adequado e implantando ou terceirizando ensaios físico-químicos e microbiológicos de matéria-prima e produtos acabados, como os cremes dermatológicos.

Os cremes são emulsões termodinamicamente instáveis, que exigem estudo de sua estabilidade físico-química, que dão informações sobre seu comportamento no decorrer do prazo de validade.

Os cremes de hidroquinona, ácido glicólico e de uréia, estão entre os principais cremes dermatológicos manipulados na farmácia magistral.

A hidroquinona é um agente despigmentante tópico de ação imediata, por inibir a atividade da tirosinase e, posteriormente, de forma um pouco mais lenta, causar modificações na estrutura das membranas das organelas dos melanócitos, acelerando assim, a degradação dos melanossomas (MONTAGNER & FRASSON, 2007)

A hidroquinona é empregada em cremes em várias concentrações, que variam entre 2 a 10% (SOUZA, 2004). A hidroquinona sofre oxidação, formando, inicialmente, uma quinona de coloração amarela que, após, sofre oxidação, para hidroxiquinona. Esta forma é instável e se polimeriza originando produtos de coloração marrom escuro, dando ao creme um aspecto desagradável. Daí a necessidade de se usar

antioxidantes, como o metabissulfito de sódio e agentes sequestrantes, como o EDTA. O pH de estabilidade da hidroquinona varia entre 4,5 e 5,0. Temperaturas baixas diminuem a velocidade da oxidação, por isso é recomendável conservar os seus cremes em geladeira (SOUZA, 2004). Para prevenir a oxidação dos produtos, deve-se proteger os cremes de hidroquinona da ação da luz, utilizando bisnagas metálicas que impeçam sua passagem (MONTAGNER & FRASSON, 2007).

O ácido glicólico tem sido usado largamente no tratamento de diversas lesões da pele, por diminuir a coesão entre os corneócitos e por interferir na ligação iônica, degradando a proteína que une um corneócito a outro. Lesões como a queratose seborréica, acne, verrugas e queratose actínica, têm sido tratadas com sucesso pelo ácido glicólico. É utilizado em cremes em concentrações de 5 a 10% (SOUZA, 2004).

O valor de pKa do ácido glicólico é de 3,83. A concentração do ácido glicólico não produz efeito linear nos valores de pH. Uma solução de ácido glicólico a 70% apresenta pH de 0,6 e uma solução a 5%, pH de 1,7. Estes valores de pH são demasiadamente ácidos para aplicação cutânea. Desta forma, deve-se neutralizar ou tamponar as formulações, o que pode ser realizado com o emprego de álcalis orgânicos ou inorgânicos, elevando os valores de pH para uma faixa entre 3,0 e 5,0 com o objetivo de aproxima-los do pH da pele (NARDIN & GUTERRES, 1999). Uma formulação tópica contendo ácido glicólico com pH 3,83 deve conter quantidades iguais de ácido glicólico e íon glicolato. A partir daí, a disponibilidade decresce rapidamente à medida que o pH do creme ultrapassa o valor do pKa, ou seja formulações com pH maior que 3,83. Em pH inferior a 2,0, a concentração disponível de ácido glicólico está próxima à concentração inicial utilizada, e quando

esta formulação é parcialmente neutralizada até pH 3,83, a concentração disponível é de apenas 35% e sua eficácia tópica é muito inferior. Desta forma, é necessário ajustar o pH das formulações de ácido glicólico para valores baixos a fim de obter atividade máxima, ou seja, entre 2,0 e 3,8. Em pH 3,8 o ácido glicólico é uma agente esfoliante e despigmentante e, na medida em que o pH aumenta, diminui a capacidade de renovação da pele (BARQUET *et al.*, 2006).

A uréia é um ativo dermatológico, com ação umectante, quando sua concentração varia entre 3 a 10%, e queratolítica, em concentrações acima de 10%. Pelo fato de possuir efeito osmótico, difunde-se nas camadas mais externas do extrato córneo, expondo os locais das ligações de água nos corneócitos. Em função da ação queratolítica, promove descamação no local de aplicação por dissolver a substância de adesão intercelular entre os corneócitos, promovendo assim, a absorção de outras substâncias aplicadas topicamente. Em função da uréia se decompor em amônia em pH alcalino, este deve ser mantido em pH ácido, de aproximadamente 4,5 (MONTAGNER & CORRÊA, 2004). As soluções aquosas de uréia hidrolizam-se com o tempo, liberando amoníaco e dióxido de carbono. A uréia em concentrações superiores a 10% apresenta pH básico e pode comprometer a estabilidade de cremes não iônicos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de cremes dermatológicos de hidroquinona a 5%, de ácido glicólico a 4% e de uréia a 10%, manipulados em farmácias magistrais na cidade de Marília, SP, por meio da análise visual de alterações no aspecto físico, medidas de pH e centrifugação. Além de analisar a rotulagem e o tipo de embalagem.

## MATERIAIS E MÉTODOS

**Amostras:** Foram adquiridas em 8 farmácias de manipulação embalagens de 60 g de creme de hidroquinona 5%, denominadas farmácias AH, BH, CH, DH, EH, FH, GH e HH; embalagens de 60 g de cremes de ácido glicólico 4%, foram adquiridas em 5 Farmácias de Manipulação, denominadas farmácias AG, BG, CG, DG e EG; foram adquiridos em 5 Farmácias de Manipulação embalagens contendo 60 g de cremes de uréia a 10% em base Lanette, denominadas farmácias AL, BL, CL, DL e EL e também embalagens contendo 60 g de cremes de uréia a 10% em creme não iônico, denominadas farmácias NA, BN, CN, DN e EM. Todas as amostras foram adquiridas em Farmácias de Manipulação na cidade de Marília, SP.

**Avaliação das características organolépticas:** Os cremes com hidroquinona 5%, ácido glicólico 4% e uréia 10% foram avaliados segundo suas propriedades organolépticas através da visualização e do olfato, observando qualquer alteração da coloração, odor, consistência ou separação de fases, durante o seu prazo de validade.

**Determinação do pH:** a medida do pH foi realizado por meio do método potenciométrico, utilizando pHmetro Digital marca Quimis modelo Q-120. Preparou-se uma solução a 10% usando-se água recentemente destilada como solvente e procedeu-se a medida do pH em triplicata para cada amostra.

**Centrifugação:** Para o teste de centrifugação utilizou-se centrifuga Sanen Excelsa II, modelo 206 MP, com velocidade de 3.000 rpm durante 30 minutos.

**Rotulagem:** foi realizada uma análise criteriosa sobre a rotulagem dos cremes dermatológicos, em relação à data de manipulação, data de validade, uso, conservação do creme, local de armazenamento, cuidados ao usar.

**Embalagem:** foi realizada uma análise do tipo de embalagem de cada creme dermatológico.

## RESULTADOS

Com relação as análise das características físicas dos cremes de hidroquinona a 5%, apenas uma amostra apresentou leve coloração marrom, enquanto as demais estavam com cor, odor e brilho normais. Três amostras apresentaram muita consistência, dificultando sua retirada da bisnaga e com presença de pequenos grumos. Duas amostras apresentaram pouca consistência (creme “mole”) e três apresentaram consistência normal. Nenhuma amostra de creme de hidroquinona 5% analisado apresentou separação de fases pela análise organoléptica. Os valores das medidas do pH estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1** – Valores de pH dos cremes de hidroquinona 5%

	FARMÁCIAS							
	AH	BH	CH	DH	EH	FH	GH	HH
pH*	3,11	3,65	6,43	4,80	4,25	6,55	6,04	3,75

\*Os valores do pH correspondem à média das três medições.

Não houve separação de fases após o teste da centrífuga, em nenhuma amostra de creme de hidroquinona 5% analisado.

Em relação à rotulagem dos cremes de hidroquinona 5% analisados, duas farmácias atribuíram um prazo de validade de 15 dias, três atribuíram um mês e três atribuíram uma validade de três meses.

Cinco das oito amostras de creme de hidroquinona 5% constava no rótulo à necessidade de conservar o creme em geladeira. Cinco rótulos dos cremes apresentaram os dizeres de utilizar o produto a noite, apenas dois rótulos mencionavam ainda a necessidade de utilizar filtro solar e apenas uma destas cinco

farmácias ainda alertou o paciente a não tomar sol.

Apenas duas farmácias utilizaram bisnagas metálicas revestidas, as demais utilizaram bisnagas plásticas.

Os cremes de ácido glicólico 4% não apresentaram em nenhum dia alterações nas suas características organolépticas (cor, odor e brilho), durante seu prazo de validade. Todos os cremes apresentaram uma boa consistência, o que não dificultava a saída do produto da embalagem.

Em relação à medida do pH, os valores obtidos para os cremes de ácido glicólico 4% estão na Tabela 2.

**Tabela 2** – Valores de pH dos cremes de ácido glicólico 4%.

	FARMÁCIAS				
	AG	BG	CG	DG	EG
pH*	3,79	3,83	3,76	3,43	3,55

\*Os valores do pH correspondem à média das três medições.

Não houve separação de fases após o teste da centrífuga, em nenhuma amostra de creme de ácido glicólico 4% analisado.

Em relação à rotulagem dos cremes de ácido glicólico 4% analisados, todas as farmácias atribuíram um prazo de validade de 30 dias.

Apenas duas farmácias utilizaram potes plásticos de boca larga, as demais utilizaram bisnagas plásticas.

Os cremes de uréia 10% em base Lanette, não apresentaram em nenhum dia alterações nas suas características organolépticas (cor, odor e brilho), durante seu prazo de validade. Quatro amostras dos cremes de uréia em base Lanette apresentaram uma boa consistência, o que não dificultava a saída do produto da embalagem, apenas uma amostra estava com a consistência muito mole. Em relação à medida do pH, os valores obtidos para

os cremes de uréia 10% em base Lanette, estão na Tabela 3.

**Tabela 3** – Valores de pH dos cremes de uréia 10% em base Lanette.

	FARMÁCIAS				
	AL	BL	CL	DL	EL
pH*	7,07	7,11	7,26	7,07	6,32

\*Os valores do pH correspondem a média das três medições

Não houve separação de fases após o teste da centrífuga, em nenhuma amostra de creme de uréia 10% em base Lanette analisado.

Em relação à rotulagem dos cremes de uréia 10% em base Lanette analisados, todas as farmácias atribuíram um prazo de validade de 90 dias.

Apenas duas farmácias utilizaram potes plásticos de boca larga, as demais utilizaram bisnagas plásticas.

Os cremes de uréia 10% em base não iônica não apresentaram em nenhum dia alterações nas suas características organolépticas (cor, odor e brilho), durante seu prazo de validade. Todas as amostras dos cremes de uréia em base Lanette apresentaram uma boa consistência, o que não dificultava a saída do produto da embalagem. Em relação à medida do pH, os valores obtidos para os cremes de uréia 10% em base não iônica, estão na Tabela 4.

**Tabela 4** – Valores de pH dos cremes de uréia 10% em base não iônica.

	FARMÁCIAS				
	AN	BN	CN	DN	EN
pH*	8,58	8,28	7,52	6,7	6,7

\*Os valores do pH correspondem a média das três medições

Não houve separação de fases após o teste da centrífuga, em nenhuma amostra de

creme de uréia 10% em base não iônica analisado.

Em relação à rotulagem dos cremes de uréia 10% em base Lanette analisados, todas as farmácias atribuíram um prazo de validade de 90 dias.

Apenas uma farmácia utilizou pote plástico de boca larga, as demais utilizaram bisnagas plásticas.

## DISCUSSÃO

A embalagem, a rotulagem e o armazenamento apropriado de produtos farmacêuticos são essenciais para a manutenção de sua estabilidade e eficácia (ALLEN *et al.*, 2007).

A temperatura e o pH são fatores que afeta a estabilidade de fármacos propensos à decomposição hidrolítica. A refrigeração é aconselhável para muitas preparações sujeitas a hidrólise. Para a maioria dos fármacos hidrolizáveis, a estabilidade ótima encontra-se na faixa de pH ácido, entre 4,0 e 6,0.

A luz pode agir como catalisador nas reações de oxidação de fármacos. Como precaução contra a aceleração da oxidação, preparações sensíveis à luz são acondicionadas em recipientes opacos. Os medicamentos suscetíveis à oxidação podem sofrer extensa degradação quando acondicionados em plásticos (ALLEN *et al.*, 2007).

Para assegurar a estabilidade de uma preparação farmacêutica durante o período de validade, produto deve ser armazenado em condições apropriadas. O rótulo do produto deve incluir as condições de armazenamento desejáveis.

Uma vez que a degradação da maioria dos fármacos ocorre mais facilmente à medida que a temperatura aumenta, é também

aconselhável manter fármacos oxidáveis em locais frescos, de preferência sob refrigeração.

Outro fator que afeta a estabilidade de fármacos é o pH da preparação. Cada fármaco deve ser mantido em um valor de pH mais favorável à sua estabilidade. Isso varia em cada preparação e deve ser determinado de forma específica para o fármaco em questão (ALLEN *et al.*, 2007). A penetração cutânea de fármacos, que sejam ácidos ou bases fracas, depende do seu grau de ionização, o que significa que o pH do creme influi na sua dissociação. Assim bases fracas carecem de cremes cujo pH tenda para o lado da alcalinidade, enquanto que os ácidos fracos exigem pH baixo, já que nessas condições é menor a dissociação, e a forma mais não dissociada é mais lipossolúvel (PRISTA *et al.*, 1995).

Quanto menos viscoso for à base do creme e mais divididas se encontrarem as partículas dos fármacos, mais intensa será sua penetração cutânea (PRISTA *et al.*, 1995).

Os rótulos dos medicamentos manipulados devem informar sobre a apresentação específica do produto como, creme, pomada, solução, loção ou cápsulas entre outros. Há casos em que é necessário colocar informações complementares, como "uso interno", "uso externo", "agite antes de usar", "conserva em geladeira", "mantenha ao abrigo da luz, calor e umidade"; "mantenha fora do alcance de crianças"; "não faça uso concomitante de outro medicamento sem a orientação médica"; "não desaparecendo os sintomas ou ocorrendo reações colaterais, informe o seu médico"; ou outras (BRASIL, 2007).

Três amostras de cremes de hidroquinona 5% manipulados em Farmácias Magistrais na cidade de Marília (SP) apresentaram-se com grumos, o que pode indicar que a hidroquinona não se encontra finamente dividida, isto provavelmente é consequência de

uma levigação e homogeneização inadequada da hidroquinona ao creme, isto acarreta uma menor absorção da hidroquinona na pele, além de trazer um desconforto ao paciente, no momento de utilizar o produto (THOMPSON, 2006). Uma amostra de cremes de hidroquinona 5% já apresentava sinais de oxidação um dia após sua aquisição na farmácia FH. Esta formulação possivelmente está com antioxidantes ineficazes, ou a sua embalagem não é resistente à luz, uma vez que se trata de uma bisnaga plástica leitosa. O pH do creme de hidroquinona 5% estava em 6,55, acima da faixa considerada aceitável. O prazo de validade dado ao produto pela farmácia FH foi de três meses.

Cremes contendo hidroquinona devem ser conservados em temperatura sob refrigeração (2 a 8 °C), não devendo exceder 30 °C (REYNOLDS, 1989), portanto três das oito farmácias pesquisadas não colocaram os dizeres no rótulo para conservar sob refrigeração, o que pode acarretar uma diminuição no prazo de validade do produto. Duas das três farmácias que não fizeram este alerta no rótulo propuseram um prazo de validade de um mês e uma de três meses, sendo esta a farmácia FH.

A Tabela 1 apresenta os valores de pH dos cremes de hidroquinona 5%, ao longo do período de armazenamento, sob as condições estipuladas no rótulo do produto, ou seja, sob refrigeração ou não. A USP – XXIV (2002) especifica que o limite de pH ideal é de 3,0-5,0; estando três amostras de cremes de hidroquinona 5% com pH acima de 5,0; o que pode acarretar um menor prazo de validade do produto. Cinco amostras estão com o pH variando entre 3,11 a 4,80. Portanto dentro da faixa ideal de pH para a formulação de hidroquinona.

Seis das oito farmácias analisadas utilizaram bisnagas plásticas para acondicionar o creme de hidroquinona 5%, o que não é aconselhável para um fármaco facilmente

oxidável como a hidroquinona. O ideal seria utilizar bisnagas metálicas revestidas para acondicionar este tipo de formulação, o que apenas foi realizado por duas das oito farmácias analisadas.

As especificações de análise das amostras de cremes de ácido glicólico 4% estão de acordo a literatura proposta por Muller & Frasson (2007), pois cremes contendo ácido glicólico a 4% em pH 2,0 possuem biodisponibilidade de 100%, em pH 3,83 possuem biodisponibilidade de 50%, e em pH 4,8 tem concentração biodisponível menor do que 1% em ácido glicólico. Portanto, nos cremes de ácido glicólico é importante salientar que o ajuste do pH faz toda a diferença, pois em pH elevado, o ácido glicólico pode exercer pouca diferença ou mesmo serem inativos. O ideal é que o pH dos cremes permaneça na faixa de pH entre 2,0 a 3,83. Todas as amostras de cremes de ácido glicólico 4% analisadas estão dentro da faixa de pH ideal. Em pH inferior a 2,0 o produto já fica irritante para a pele do paciente.

Em cremes de uréia é importante realizar o ajuste do pH da formulação, pois segundo Montagner e Corrêa (2004) cremes com pH alcalino (pH acima de 8,0) apresentam em poucos dias uma mudança de coloração, o creme adquire uma coloração rósea, devido às interações entre os componentes da fórmula, liberando amônia. O valor de pH ideal para cremes de uréia varia entre 4,0 e 5,0 e o local de armazenamento ideal seria sob refrigeração. Segundo Cunha *et al.* (2007), além da temperatura e do pH um outro fator que influencia a estabilidade dos cremes de uréia é a natureza da base utilizada. A uréia se degrada mais facilmente quando incorporada a bases não iônicas que em base Lanette. O valor de pH das amostras de cremes de uréia a 10% em base Lanette manipuladas estão entre 6,32 a 7,26; portanto acima da faixa de pH ideal, para manter

a estabilidade destas formulações. Três das amostras de cremes de uréia a 10% em base não iônica manipuladas estão em pH alcalino, acima de 8,0; e duas estão em pH ácido, mas também acima da faixa de pH ideal. Seria importante realizar o ajuste de pH após a manipulação destes cremes, com a finalidade de manter a estabilidade da uréia nestas formulações. Observamos que no rótulo dos cremes de uréia 10% a ausência de informação a respeito do melhor local de armazenamento, ou seja, deveria constar para manter o produto sob refrigeração.

## CONCLUSÕES

Após o término dos ensaios realizados para avaliar a qualidade dos cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília (SP), podemos afirmar que ainda faltam informações técnicas aos farmacêuticos manipuladores no que diz respeito à estabilidade de cremes dermatológicos, quanto a melhor faixa de pH aplicado ao fármaco manipulado, melhor local de armazenamento do produto, tipo de embalagem utilizada para conservar a formulação e a rotulagem do produto.

## REFERÊNCIAS

- Allen LV, Ansel HG, Popovich NG. Farmacotécnica. formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- Barquet AP, Funck APG, Koester LS. Comparação entre Alfa-Hidroxiácidos e poli-hidroxiácidos na Cosmiatria e Dermatologia. Rev Bras Farm 2006; 87:67-73.
- Brasil. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 67, de 8 de Outubro de 2007. Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e

Oficinais para Uso Humano em farmácias e seus Anexos.

Cunha ARC, Rigato LAB, Zocoler AMD, Zocoler MA. Avaliação da estabilidade de Cremes de Uréia Manipulados em Base Iônica e em Base Não-Iônica. In: IV Mostra de Trabalhos Científicos do Curso de Farmácia da UNIPAR – Paranavaí, 2007. p. 32.

Farmacopéia Brasileira. 4. ed. Parte 1. São Paulo: Atheneu, 1988.

Muller E, Frasson APZ. Uso de Alfa-hidroxiácidos em Peelings ou Cremes Anti-rugas no Tratamento do Envelhecimento Cutâneo, Revista Rx 2007; 4:34-39.

Montagne D, Corrêa GM. Avaliação da Estabilidade de Cremes com Uréia em diferentes pHs. Rev. Bras. Farm 2004; 3:69-72.

Montagner D, Frassan APZ. Avaliação da Estabilidade de Cremes Contendo Hidroquinona a 2% após Longo Período de Armazenamento por meio do Teor e Características Físicas. Revista Rx 2007; 1:35-38.

Nardin P, Guterres SS. Alfa-Hidroxiácidos: aplicações cosméticas e dermatológicas. Caderno de Farmácia 1999; 15(1):7-14.

Prista LVN, Alves AC, Morgado RMR. Tecnologia farmacêutica. Porto, Portugal: Calouste Gulbenkian, 1995, v.1-3.

Reynolds JEF. Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 29. ed. London: The Pharmaceutical Press, 1989, p.1896.

Souza VM. Ativos Dermatológicos. São Paulo: Tecnopress, 2. ed. 2004. v.1.

Thompson JE. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006.

United States Pharmacopeia (USP). 24<sup>th</sup> ed. NF 20, S2, Rockville: Twinbrook Parkway, 2002.