

Taianne Silva dos Santos¹
Mariane Rocha Cordeiro¹
Leandro Neves Fonseca¹
Urias Pardócimo Vaz¹
Fernanda Maria Pinto Vilela¹
Guilherme Diniz Tavares¹

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Guilherme Tavares**

Rua José Lourenço Kelmer s/n - Campus Universitário. São Pedro, Minas Gerais CEP: 36036-900

📧 guilherme.tavares@farmacia.ufjf.br

Submetido: 30/10/2019

Aceito: 13/07/2020

RESUMO

Introdução: Devido às características do organismo humano durante a infância, os medicamentos utilizados por esse público necessitam ser adequados quanto à dosagem e forma farmacêutica, garantindo tratamento correto e adesão do paciente. No entanto, a escassez comercial de alguns medicamentos leva ao uso *off-label* de formulações destinados ao tratamento de indivíduos adultos, o que pode ser inadequado à terapia pediátrica. Nesse sentido, a furosemida é um diurético de alça utilizado *off-label* em crianças e não é comercialmente disponível no Brasil sob a forma líquida, a qual é mais adequada ao público pediátrico. **Objetivo:** Desenvolver e avaliar a qualidade de uma preparação oral líquida *off-label* de uso pediátrico contendo furosemida na concentração de 10 mg/mL. **Material e Métodos:** Uma suspensão do ativo foi preparada e o controle de qualidade físico-químico e microbiológico da formulação foi realizado. Do ponto de vista físico-químico, foram avaliados os parâmetros: aspecto, pH, viscosidade e teor do fármaco. Em relação às análises microbiológicas, avaliou-se o crescimento visível de microrganismos mesófilos totais (fungos e bactérias) após incubação do produto em meio de cultura específico para esses microrganismos. **Resultados:** Obteve-se formulação com aspecto esbranquiçado e inodora, com formação de sedimento após repouso, o qual se ressuspensava facilmente após agitação. O medicamento apresentou pH médio igual a $7,16 \pm 0,138$, viscosidade média de $40,79 \text{ cP} \pm 0,100$ e teor médio de ativo igual a $108,7\% \pm 0,075$. Além disso, não houve crescimento visível de microrganismos mesófilos no produto desenvolvido. **Conclusão:** A suspensão apresentou resultados satisfatórios em relação aos parâmetros avaliados, com características semelhantes às encontradas na literatura para outras suspensões de furosemida. Dessa forma, é uma opção de formulação que pode ser manipulada, sob a forma extemporânea, e administrada em pacientes pediátricos.

Palavras-chave: Pediatria; Controle de Qualidade.

ABSTRACT

Introduction: Due to the characteristics of the human organism during childhood, the drugs used by this public need to be adequate in dosage and pharmaceutical form, ensuring correct treatment and patient compliance. However, the commercial scarcity of these drugs leads to the off-label use of formulations intended for the treatment of adult individuals, which may be inappropriate for pediatric therapy. In this sense, furosemide is a loop diuretic used off-label in children and is not commercially available in Brazil in liquid form, which is more suitable for pediatric audiences. **Objective:** To develop and evaluate the quality of a pediatric oral oral preparation containing 10 mg / mL furosemide. **Material and Methods:** An active suspension was prepared and the physicochemical and microbiological quality control of the formulation was performed. From the physicochemical point of view, the following parameters were evaluated: appearance, pH, viscosity and drug content. Regarding microbiological analysis, the visible growth of total mesophilic microorganisms (fungi and bacteria) was evaluated after incubation of the product in culture medium specific for these microorganisms. **Results:** An off-white, odorless formulation with sediment formation was obtained after rest and easily resuspended after agitation. The drug had an average pH of 7.16 ± 0.138 , average viscosity of $40.79 \text{ cP} \pm 0.100$ and an average active content of $108.7\% \pm 0.075$. In addition, there was no visible growth of mesophilic microorganisms in the developed product. **Conclusion:** The suspension presented satisfactory results in relation to the evaluated parameters, with characteristics similar to those found in the literature for other furosemide suspensions. Thus, it is a formulation option that can be manipulated in an extemporaneous form and administered to pediatric patients.

Key-words: Pediatrics; Quality Control.



INTRODUÇÃO

Os pacientes pediátricos possuem particularidades fisiológicas e psicológicas relacionadas ao seu processo de crescimento e desenvolvimento com o passar dos anos.¹ Devido à imaturidade do organismo, o metabolismo dos medicamentos pode sofrer alterações nos seus parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos e, por isso, as posologias não devem ser calculadas em proporção ao peso, idade e superfície corporal da criança. Nesse sentido, os tratamentos farmacológicos voltados a esse público devem ser específicos e diferenciados dos aplicados aos adultos, utilizando medicamentos adequados quanto à dosagem e forma farmacêutica, garantindo um tratamento eficaz e a adesão do paciente.¹⁻³

A escassez de ensaios clínicos realizados com crianças para o desenvolvimento de medicamentos infantis, seja pela falta de interesse da indústria farmacêutica ou por problemas éticos relacionados a esses testes, acarreta a baixa disponibilidade comercial de formulações voltadas para esse público.⁴⁻⁶ Nesse contexto, muitos medicamentos administrados nas crianças são “não licenciados” ou de uso *off-label*. Os medicamentos não licenciados são aqueles que não possuem registro no órgão regulador do país, produzidos em farmácias magistrais ou modificados em hospitais. Por outro lado, o uso de um medicamento *off-label* ocorre quando o produto é utilizado com uma finalidade terapêutica diferente da prevista na bula, ou em dosagens, posologias, formas de administração e faixa etária divergentes da proposta.^{7,8}

A furosemida (figura 1) é um exemplo de fármaco administrado em crianças de modo *off-label*, para tratamento de doença pulmonar crônica, síndrome nefrótica e insuficiência cardíaca.⁹ No Brasil, o medicamento está disponível apenas nas formas de comprimido (40 mg/mL) e solução injetável (10 mg/mL).⁹ Esse tipo de uso pode trazer problemas à terapia, como erros de dosagem e reações adversas não esperadas. Nesse sentido, um estudo realizado por Costa et al¹⁰ mostrou que esse medicamento foi o mais citado na classe dos diuréticos como não disponível na forma líquida e na concentração de 10 mg/mL para

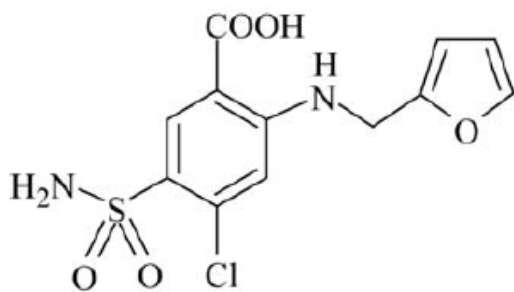


Figura 1: Estrutura química da furosemida.¹¹

administração em crianças.

As formas farmacêuticas líquidas geralmente são preferenciais para o uso pediátrico, uma vez que permitem maior facilidade de administração e deglutição, aplicação de diferentes doses a partir de uma mesma formulação, homogeneidade de dose e facilidade de adaptação das características organolépticas ao público pediátrico. No entanto, são preparações que exigem maiores cuidados em relação à estabilidade, o que justifica o menor número desse tipo de formulação no mercado.⁹

Pelo exposto, o presente trabalho apresenta como objetivo o desenvolvimento de uma formulação oral líquida de furosemida voltada para a administração pediátrica. Para a realização do estudo, além do preparo de uma suspensão de furosemida 10 mg/mL foram realizados testes de controle de qualidade físico-químico e microbiológico da formulação desenvolvida.

MATERIAL E MÉTODOS

Preparo da formulação

A formulação foi preparada no Laboratório de Semissólidos da Farmácia Universitária (FU) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), seguindo-se as Boas Práticas de Manipulação descritas na RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007.¹²

As matérias-primas utilizadas foram adquiridas em Farmácia Comunitária do município de Juiz de Fora – MG, sendo elas: Furosemida 98,99% (Purifarma®); Carboximetilcelulose Sódica de baixa viscosidade (Pharma Nostra®), Sacarina Sódica (Henrifarma®), Metabissulfito de Sódio (Labsynth®), Metilparabeno (Henrifarma®), Propilenoglicol (Galena®) e cédidas pelo Laboratório de Desenvolvimento de Sistemas Nanoestruturados (LDNano) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora, sendo elas: Fosfato de Potássio Dibásico Anidro (Vetec®), Cloreto de Sódio (Neon®), Hidróxido de Sódio em Pérolas (Anidrol®), Propilparabeno (Dinâmica®).

Os componentes utilizados para o preparo da formulação, bem como suas respectivas porcentagens e funções na preparação estão descritas na tabela 1:

O xarope dietético base foi preparado utilizando-se os componentes descritos na tabela 2, conforme orientações do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição.¹³ Para o preparo, a sacarina sódica e o metabissulfito de sódio foram pesados e dissolvidos em metade da água destilada. Em seguida, a carboximetilcelulose sódica foi dispersada à quente na mistura anterior, acrescentando-se aos poucos o restante de água.¹³

A solução conservante de parabeno foi preparada dissolvendo-se, a quente, o metilparabeno e o propilparabeno em propilenoglicol, nas quantidades descritas na tabela 3.¹³

Tabela 1: Formulação da suspensão de furosemida 10 mg/mL.

Componente	Porcentagem	Função
Furosemida	1%	Ativo
Tampão Fosfato pH 8	70%	Alcalinizante
Xarope dietético	q.s.p 100%	Veículo

Tabela 2: Componentes do xarope dietético, suas respectivas porcentagens e funções na formulação.

Componente	Porcentagem	Função
Carboximetilcelulose sódica	1%	Espessante
Solução de parabenos	2,5%	Conservante
Sacarina sódica	0,1%	Edulcorante
Metabissulfito de sódio	0,1%	Antioxidante
Água destilada	q.s.p 100%	Veículo

Tabela 3: Componentes da solução conservante de parabenos e suas respectivas porcentagens.

Componente	Porcentagem
Metilparabeno	6%
Propilparabeno	3%
Propilenoglicol	91%

Em seguida, a solução conservante foi adicionada ao xarope base e completou-se o volume com água destilada. O xarope foi filtrado com auxílio de gaze e o pH foi ajustado para 8 com solução de hidróxido de sódio (NaOH) 0,1M.

A etapa final da manipulação da suspensão incluiu a incorporação do ativo na formulação. A furosemida foi dispersa em tampão fosfato pH 8 e a mistura foi transferida para um cálice. Adicionou-se parte do xarope dietético com homogeneização, o pH foi ajustado para 8, com auxílio de solução de NaOH 0,1M e posteriormente completou-se o volume com o veículo. A formulação foi envasada em frascos de vidro âmbar e armazenada em temperatura ambiente.

Controle de qualidade físico-químico

As análises foram realizadas em triplicata, após 48 horas do preparo da formulação. Em relação ao aspecto da formulação, foram observadas as características organolépticas como aspecto, cor e odor. O pH da formulação foi determinado utilizando-se pHmetro Tecnopon®.

A viscosidade foi obtida utilizando-se o viscosímetro Copo Ford nº 4 (Nalgon Equipamentos Científicos Ltda®). Para isso, tampou-se o orifício inferior do copo, preencheu-o totalmente com a formulação e abafou-se o orifício superior com uma placa que acompanha o equipamento. Ao destampar os orifícios do copo, iniciou-se a cronometragem do tempo de escoamento do líquido. No momento de rompimento do filete de escoamento, o cronômetro foi parado. Para o cálculo da viscosidade aplicou-se a equação 1.¹⁴

$$V = 3,846t - 17,300 \text{ (Equação 1)}$$

Sendo "V" o valor de viscosidade cinemática em mm²/s ou centistokes (cSt) e "t" o tempo de escoamento em segundos.

A determinação do teor de furosemida na suspensão foi realizada por método espectrofotométrico (Espectrofotômetro Biospectro, modelo SP-220).¹¹ Inicialmente, mediu-se a absorbância de diferentes concentrações de furosemida (40 µg/mL, 20 µg/mL, 10 µg/mL, 5 µg/mL e 2,5 µg/mL), visando à obtenção de uma reta analítica. Uma solução de NaOH 0,1M foi usada

como solvente das amostras e ajuste do branco.

A leitura das suspensões, após diluição adequada em NaOH 0,1M, foi realizada utilizando-se cubeta de quartzo, em comprimento de onda de 271 nm, no qual há maior absorção da furosemida.¹⁵⁻¹⁹

Controle de qualidade microbiológico

As análises microbiológicas foram realizadas em triplicata para determinar o número de microrganismos mesófilos totais presentes na formulação.¹¹

Solução salina a 0,9% (p/v) acrescida dos inativantes polissorbato (3%) e lecitina (0,3%) foi utilizada como diluente e os meios de cultura foram ágar caseína-soja (Hexis Científica, Jundiaí, São Paulo, Brasil) (para crescimento de bactérias mesófilas) e ágar sabouraud-dextrose (Hexis Científica, Jundiaí, São Paulo, Brasil) (para crescimento de fungos e leveduras).^{11,20}

Foram preparadas 3 diluições da amostra em estudo (10^{-1} , 10^{-2} e 10^{-3}) e as mesmas foram plaqueadas em duplicata, de acordo com o método *pour plate*, em cabine de fluxo laminar.¹¹

As placas de ágar caseína-soja foram incubadas em estufa a 37°C e mantidas por 3 a 5 dias. Por sua vez, as placas de ágar sabouraud foram incubadas em estufa a 25°C e mantidas de 5 a 7 dias.¹¹

RESULTADOS

Controle de qualidade físico-químico

A formulação apresentou características organolépticas típicas de suspensões farmacêuticas: dispersão homogênea branca e inodora que, após repouso, apresentava sedimento pouco compacto, o qual era facilmente ressuspendido por meio de agitação.

O pH médio determinado para a formulação foi de $7,16 \pm 0,14$.

A viscosidade da formulação foi encontrada a partir do tempo médio de escoamento igual a $15 \pm 0,10$ segundos, valor utilizado para a realização do cálculo. Utilizando-se a equação 1, o valor de viscosidade determinado foi de 40,39 cSt. Convertendo a unidade de viscosidade para centipoise (cP), obteve-se o valor de 40,79 cP.

O teor de furosemida foi obtido por meio da determinação espectrofotométrica da suspensão diluída, no comprimento de onda de 271nm. Para tanto, foi utilizada a equação da reta ($y = 0,046x + 0,078$, $r^2 = 0,997$) obtida através dos valores de absorbância de diferentes soluções de furosemida, como descrito acima.

Após as análises em triplicata das amostras, obteve-se o valor de absorbância média igual a $0,578 \pm 0,075$. Dessa forma, a concentração de furosemida na suspensão foi de 10,87 mg/mL, correspondente a 108,7% da quantidade rotulada (tabela 4).

Controle microbiológico

Após 3 dias de incubação, não houve crescimento de bactérias em nenhuma das diluições realizadas. De modo semelhante, em relação à presença de fungos, também não houve crescimento após 5 dias de incubação. Sendo assim, os resultados foram expressos como <10 UFC/mL de suspensão.

DISCUSSÃO

Desenvolvimento da formulação

As suspensões necessitam, em sua composição, de excipientes específicos, que garantam sua estabilidade, eficácia e segurança. Dentre eles citase: agentes suspensores (para controlar a viscosidade e evitar a rápida sedimentação do ativo); agentes floculantes (impedem a formação de agregados de partículas); agentes molhantes (auxiliam na dispersão do ativo); conservantes antioxidantes (evitam processos de degradação do ativo) e/ou antimicrobianos (garantem a estabilidade microbiológica da preparação) e tamponantes (minimizam as variações de pH).²¹

Como agente doador de viscosidade foi utilizada a carboximetilcelulose sódica (CMC sódica), assim como no estudo de Mendes et al²². Esse agente suspensor é um polímero aniônico capaz de fornecer viscosidade às preparações farmacêuticas orais e tópicas. Nesse sentido, possui extrema importância em suspensões, controlando a velocidade de sedimentação do ativo e de escoamento do medicamento, garantindo a obtenção de dosagens corretas.^{6,21} Nas preparações orais, sua concentração máxima é de 1%, que corresponde à utilizada na formulação desenvolvida. Além disso, o pH de estabilidade para CMC sódica situa-se entre 4 e 10, dentro do pH da formulação.²³

Como conservantes antimicrobianos foram escolhidos o metilparabeno e o propilparabeno.²² Os parabenos são eficazes em uma ampla faixa de pH (de 4 a 8) e possuem grande espectro de atividade antimicrobiana, sendo muito eficazes contra leveduras e fungos. Dessa forma, assegura-se que a carga microbiana ocasionalmente existente na preparação não afete a qualidade e estabilidade final do produto, nem ofereça riscos à segurança do paciente. Na formulação desenvolvida, as quantidades utilizadas dos conservantes estão de acordo com as concentrações estipuladas desses excipientes para soluções e suspensões orais.²³

Por volta dos 6 anos de idade, fatores como sabor, odor e textura dos medicamentos tornam-se relevantes para a aceitação ou não de formas farmacêuticas orais pelos pacientes pediátricos.² Sendo assim, o sucesso de um tratamento farmacoterapêutico pediátrico está associado à disponibilidade de formulações palatáveis, uma vez que os pacientes costumam recusar

Tabela 4: Determinação do teor de furosemida na suspensão desenvolvida (n=3).

Réplica	Absorbância(au)	Teor(mg/mL)
1	0,620	11,78
2	0,624	11,87
3	0,491	8,98
Média± desvio padrão	0,578 ± 0,075	10,87 ± 1,64

medicamentos que apresentem sabor desagradável ou sejam difíceis de mascarar com alimentos.²⁵ Nesse sentido, a sacarina sódica foi utilizada como edulcorante na formulação com vistas a obtenção de uma formulação líquida com palatabilidade adequada. Esse excipiente apresenta dulçor 300-600 vezes maior que a sacarose, sendo capaz de mascarar sabores desagradáveis do fármaco ou outros constituintes. Além disso, diferente da sacarose, pode ser administrado em crianças diabéticas e possui menor risco de desenvolvimento de cáries.^{26,27}

Como conservante antioxidante foi utilizado o metabissulfito de sódio, já que a furosemida é facilmente degradada em meios ácidos (figura 2) e mediante incidência de luz.^{28,29} Nesse último caso, a preparação necessita ser acondicionada em recipiente âmbar ou opaco, o que foi contemplado em nosso trabalho. O metabissulfito de sódio atua como um agente redutor, sofrendo oxidação em detrimento ao ativo.²¹ Cabe salientar que a concentração utilizada foi padronizada mediante orientação da literatura.²³ De forma semelhante, Lopes et al¹⁷ propuseram a utilização do metabissulfito de sódio nas mesmas condições empregadas em nosso trabalho, com manutenção da atividade antioxidante mesmo no pH alcalino.

Como estabilizador de pH, utilizou-se um tampão fosfato pH 8, a fim de evitar alterações no pH que possam interferir na estabilidade do ativo. Nesse contexto, sabe-se que a furosemida é instável em meio ácido e, nessa condição, pode sofrer degradação hidrolítica. Sendo assim, o pH ideal para a estabilidade química de preparações líquidas contendo furosemida

está situado entre 7 e 10.²⁸⁻³⁰

Controle físico-químico

A preparação apresentou pH final dentro da faixa de estabilidade especificada para a furosemida. Nessa perspectiva, no estudo realizado por Ali et al³¹, os autores desenvolveram uma formulação de suspensão de furosemida em veículo *sugar free* com pH de 6,68 a 25°C. Por outro lado, existe o relato do preparo de solução oral líquida de furosemida com pH igual a 7,5 a qual, mantida a 4°C e 25°C e protegida da luz, apresentou perda de apenas 5-6% do teor de ativo em 30 dias e de 10-12% em 60 dias.³² Portanto o valor obtido na formulação preparada encontra-se dentro da faixa estabelecida e com isso é capaz de garantir a estabilidade desse fármaco.

Em relação à viscosidade, no estudo de Ali et al³¹, uma suspensão preparada a base de *sugar free* contendo 2% de metilcelulose sódica em sua composição, apresentou valor de viscosidade igual a 100 mPa. A viscosidade encontrada no presente estudo foi inferior, o que pode ser explicado pela utilização de uma menor concentração de agente suspensor (1%). A viscosidade de uma suspensão controla a velocidade com que as partículas sólidas sedimentam. Sendo assim, formulações com viscosidade muito baixa favorecem a sedimentação mais rápida do ativo. Em contrapartida, suspensões com viscosidade muito elevada retardam a sedimentação do fármaco, além de dificultar a retirada do medicamento do frasco. Em ambos os casos, a

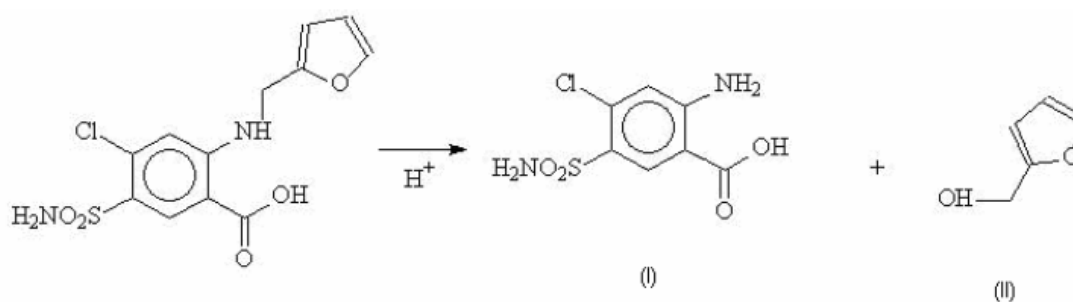


Figura 2: Processo de degradação da furosemida em meio ácido formando os produtos salumina (I) e álcool furfurílico (II).³⁰

dosagem obtida para administração pode estar abaixo ou acima do desejado. Sendo assim, uma viscosidade intermediária garante o fornecimento de dosagens corretas, configurando uma formulação de qualidade.^{6,21}

O teor de furosemida obtida para a suspensão encontrou-se dentro da especificação Farmacopeica de conter no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade declarada.¹¹ Esse parâmetro é de particular importância para a garantia da eficácia e segurança do produto, sobretudo no caso de medicamentos de uso pediátrico. A concentração acima de 100% pode estar associada a erros analíticos, bem como pode estar relacionada à interferência de algum constituinte da formulação que absorva radiação em comprimento de onda próximo ao da furosemida (271 nm), como acontece com o metabissulfito de sódio, que tem absorção máxima em 277 nm.^{17,33}

Controle de qualidade microbiológico

A realização de ensaios microbiológicos no desenvolvimento de um novo produto é de extrema importância para garantir a qualidade da preparação e a segurança de uso pelo paciente. Nesse sentido, a presença de uma carga microbiana acima dos limites permitidos pode comprometer a estabilidade da formulação, reduzindo a eficácia do fármaco por meio de degradação. Além disso, podem haver alterações nas propriedades físico-químicas do produto, que acarretem em problemas de biodisponibilidade e afetem a aceitação pelo consumidor, podendo ainda trazer riscos de infecção ao usuário.^{11,34}

Como relatado, não foi observado crescimento de microrganismos mesófilos totais na suspensão desenvolvida. Dessa forma, pode-se sugerir que o conservante antimicrobiano utilizado na formulação (solução de parabenos) foi eficaz no controle de crescimento bacteriano, mantendo a suspensão dentro dos limites aceitáveis de microrganismos em preparações orais aquosas de até 200 UFC/mL de bactérias aeróbicas e até 20 UFC/mL de leveduras e fungos.¹¹ Além disso, durante o preparo do medicamento foram seguidas as preconizações do Guia de Boas Práticas em Manipulação em Farmácias, o que pode auxiliar na minimização da contaminação microbiana do produto final.

Por fim, é importante ressaltar que estudos complementares estão sendo conduzidos por nosso grupo de pesquisa a fim de aprofundar alguns aspectos que não foram abordados no trabalho, como a realização de testes específicos para suspensão, entre os quais: determinação do potencial Zeta, volume de sedimentação, redispersibilidade e tamanho de partícula; bem como a realização da pesquisa de patógenos específicos. Além disso, é imprescindível a realização de estudos de estabilidade com intuito de verificar possíveis alterações do produto ao longo do tempo, como forma de padronizar seu prazo de uso.

CONCLUSÃO

A formulação desenvolvida apresentou resultados satisfatórios quanto ao aspecto, características organolépticas e controle de qualidade físico-químico e microbiológico.

As análises de controle de qualidade foram realizadas 48 horas após o preparo da formulação, com as amostras mantidas em temperatura ambiente e protegidas da incidência de luz. Diante disso, conclui-se que a suspensão em estudo pode ser considerada uma preparação extemporânea com estabilidade de 48 horas, conforme a RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007.¹² Dessa forma, o produto desenvolvido pode ser considerado adequado para a administração de furosemida a pacientes pediátricos.

REFERÊNCIAS

1. Van der Vossen AC, Van der Velde I, Smeets OS, Postma DJ, Eckhardt M, Vermes A et al. Formulating a poorly water soluble drug into an oral solution suitable for paediatric patients; lorazepam as a model drug. *Eur J Pharm Sci.* 2017; 100:205-10.
2. Batchelor HK, Marriott JF. Formulations for children: problems and solutions. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(3):405-18.
3. Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP, Fagundes EDT. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev Assoc Med Bras.* 2012; 58(1):82-7.
4. Loureiro CV, Nére EDR, Dias HI, Mascarenhas MBJ, Fonteles MMF. Uso de medicamentos off-label ou não licenciado para pediatria em hospital público brasileiro. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2013; 4(1):17-21.
5. Paula CS, Souza MN, Miguel MD, Miguel OG. Uso *off-label* de medicamentos em crianças e adolescente. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2011; 32(2):217-23.
6. Roque F. Paediatric medicines: formulation considerations. *Arch Pharm Pharma Sci.* 2017; 1:24-7.
7. Costa PQ, Luis CR, Helena LLC. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *Jorn Pediat.* 2009; 85(2):229-35.
8. Borges APS, Campos MAS, Pereira LRL. Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescriber to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA. *Int J Clin Pharm-Net.* 2013; 35:425-31.
9. Marinho RN, Cabral CHK. Estudo de adaptações de formulações farmacêuticas em um hospital universitário pediátrico. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde.* 2014; 5(3):12-7.

10. Costa PQ, Lima JES, Coelho HLL. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz Jour of Pharm Scien.* 2009; 45(1):58-66.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Farmacopeia brasileira. Vol. 1. 5. ed. Brasília: 2010.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. *Diário Oficial da União.* 2007.
13. Ministério da Saúde (BR). Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2. ed. Brasília: 2012.
14. Associação Brasileira de Normas Técnicas (BR). NBR 5849: tintas – determinação da viscosidade pelo copo Ford. 1986.
15. Costa LF, Alcanfor SKB, Oliveira AL. Development and validation of furosemide quantification by ^1H NMR. *Rev Virt Quim.* 2016; 8:1683-92.
16. Josino MAA, Sousa ELH, Sousa AA, Fonseca SGC. Desenvolvimento de formas farmacêuticas líquidas à base de furosemida. *Bolet Inform Geum.* 2014; 5(4):7-13.
17. Lopes EF, Duarte LT, Silva EM, Souza AL, Moraes HL, Bara MTF. Desenvolvimento de metodologia espectrofotométrica para o doseamento de furosemida em solução oral. *Rev Eletr Farm.* 2007; 4(2):92-5.
18. Lamolha MA, Rodrigues ACP, Silva BC, Granata FC, Podavin GS, Lima JCO et al. Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40 mg. *Rev Bras Farm.* 2012; 93(1):17-21.
19. Silva NAA, Pacheco WF, Semaan FS. Spectrophotometric determination of furosemide in pharmaceutical formulations: a didactic approach, from practice to theory. *Ecle Quim. Niterói.* 2012; 37(1):30-7.
20. Pinto TJA, Kaneko TM, Pinto AF. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 3. ed. São Paulo: Manole; 2014.
21. Ferreira AO, Brandão MAF, Polonini HC. Guia prático da farmácia magistral. 5. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2005.
22. Mendes C, Costa AP, Oliveira PR, Tagliari MP, Silva MAS. Physicochemical and microbiological stability studies of extemporaneous antihypertensive pediatric suspensions for hospital use. *Pharm Dev Technol.* 2013; 18(4):813-20.
23. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6. ed. London: Pharmaceutical Press; 2003.
24. Medeiros ACD, Porto KL, Paiva AVR, Procópio JVV. Análise de contaminantes microbiológicos em produtos comercializados em farmácia de manipulação. *Rev Biol Farm.* 2007; 1(1):1-12.
25. Zajicek A, Fossler MJ, Barrett JS, Worthington JH, Ternik R, Charkoftaki G et al. A report from the pediatric formulations task force: perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. *The Aaps Journ.* 2013; 15(4):1072-81.
26. Neves BG, Pierro VSS, Maia LC. Percepções e atitudes de responsáveis por crianças frente ao uso de medicamentos infantis e sua relação com cárie e erosão dentária. *Rev Cien Saud Colet.* 2006; 12(5):1295-300.
27. Valinoti AC, Costa-Júnior LC, Farah A, Souza VP, Gonçalves A, Maia LC. Are pediatric antibiotic formulations potentials risk factors for dental caries and dental erosion? *Open Dent J.* 2016; 10:420-30.
28. Ferreira AO, Souza GF. Preparações orais líquidas. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks; 2011.
29. Cies JJ, Moore WS, Chopra A, Guizhen L, Mason RW. Stability of furosemide and chlorotiazide. *Am J Health Syst Pharm.* 2015; 72(24):2182-8.
30. Cruz JE, Manes DD, Yakatan GJ. Kinetics and mechanism of hydrolysis of furosemide. *Int J Pharm.* 1979; 2:275-81.
31. Ali H, Saad R, Ahmed A, El-haj B. Extemporaneous furosemide suspensions for pediatrics use prepared from commercially available tablets. *Inter Jour Cur Pharm Review And Research.* 2016; 7(2):75-83.
32. Trissel LA. *Trissel's Stability of Compounded Formulations.* 4. ed. American Pharmacists Association; 2009.
33. Silva JH, Freitas GR, Pereira FRS, Farias RF, Pereira FC. Determinação colorimétrica de metabissulfito. *Ecle Quim.* 2010; 35(3):133-9.
34. Bonfilio R, Santos OMM, Novaes ZR, Matinatti ANF, Araújo MB. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2013; 34(4):527-35.