

Avaliação da qualidade de formulações magistrais fotoprotetoras géis-creme comercializadas na região centro-oeste de Minas Gerais

Quality assessment of magic photo protective formulations commercialized in the central-west region of Minas Gerais

Letícia Cordeiro de Almeida¹; Darla Cristina Silva¹; Bruna da Silva Couto¹; Késsia de Oliveira Silva¹; Wilson Rodrigues Braz¹

¹ Centro Universitário Una de Bom Despacho – Curso de Farmácia. Bom Despacho - Minas Gerais, Brasil.

Resumo

Introdução: O uso de fotoprotetor solar é essencial na prevenção dos danos causados pela radiação ultravioleta. As fórmulas magistrais proporcionam ao usuário um atendimento personalizado, mas trazem questionamentos quanto ao controle de qualidade. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de fotoprotetores magistrais comercializados na região centro-oeste de Minas Gerais. **Metodologia:** Cinco amostras magistrais (A, B, C, D e E) e uma comercial (F) foram analisadas conforme padrão de rotulagem, contagem total de microrganismos aeróbios mesófilos, pH, resíduo por incineração, análise qualitativa de filtro solar, densidade, espalhabilidade, estabilidade e teste quantitativo de FPS. **Resultados:** Em relação aos critérios de rotulagem, 73% das amostras encontram-se inadequadas. Todas as amostras se encontram em conformidade com a qualidade microbiológica, bem como para a espalhabilidade, a densidade, e apresentam qualitativamente fotoprotetores em sua formulação. Para a carga inorgânica, 60% das amostras encontram-se com teor de cinzas superiores a 1,0%. Das formulações testadas, 67% apresentam-se instáveis com leve separação de fases e 25% com variação do potencial hidrogeniônico. **Conclusão:** As amostras analisadas apresentaram irregularidades em, pelo menos, um parâmetro analisado, evidenciando a necessidade de se adequar às legislações vigentes.

Palavras-Chave: Manipulação de cosméticos; Fotoprotetores; Radiação ultravioleta.

Autora correspondente:

Letícia Cordeiro de Almeida

Endereço: Rua Rio Branco, 815 – São João

CEP:35620-000 - Abaeté (MG), Brasil.

E-mail: leticia.almeida97@live.com

Recebido em: 10/12/2019

Revisado em: 29/07/2020

Aceito em: 02/09/2020

Publicado em: 10/11/2020

Abstract

Introduction: The use of sunscreen is essential in preventing the damage caused by ultraviolet radiation. The master formulas provide to the user a personalized service, but bring questions about quality control.

Objective: To evaluate the quality of master photoprotectors sold in the Midwest region of Minas Gerais.

Methodology: Five master samples (A, B, C, D and E) and one commercial sample (F) were analyzed according to labeling pattern, total count of mesophilic aerobic microorganisms, pH, residual by incineration, qualitative analysis of sunscreen, density, spreadability, stability and quantitative SPF testing.

Results: Regarding the labeling criteria, 73% of the samples are inadequate. All samples are in accordance with the microbiological quality as well, for spreadability, density and qualitatively photoprotective in their formulation. For inorganic fillers, 60% of the samples have an ash content greater than 1.0%. Of the formulations tested 67% are unstable with slight phase separation and 25% with variation in hydrogen potential. **Conclusion:** The analyzed samples presented irregularities in at least one analyzed parameter, evidencing the necessity to follow the current legislation.

Keywords: Cosmetic manipulation; Photoprotectors; Ultraviolet radiation.

Introdução

A radiação solar, particularmente a radiação ultravioleta (UV), é fonte primária de obtenção de vitamina D pelo corpo humano, a qual é responsável por regular a absorção intestinal do cálcio e sua deposição nos ossos¹. Por outro lado, quando em contato constante com a pele, a radiação ultravioleta tem a capacidade de causar efeitos deletérios à saúde, a exemplo de queimaduras, imunossupressão, fotoenvelhecimento e alterações no DNA favorecendo o aparecimento de formas celulares malignas².

A utilização de fotoprotetores capazes de atenuar os efeitos da radiação UV sobre a pele se torna algo irrefutável diariamente. São formulações compostas por filtros físicos, também conhecidos como inorgânicos ou químicos denominados de orgânicos capazes de refletir ou absorver a radiação UV³. Sua eficácia está estreitamente ligada ao veículo escolhido e seus excipientes, bem como sua espessura e espalhabilidade sobre a pele⁴.

Dessa forma, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelece, por meio da resolução nº 481/1999, os parâmetros microbiológicos para os produtos cosméticos comercializados no Brasil e, por meio da resolução nº 211/2005, estabelece as definições e

as classificações dos produtos cosméticos. Os protetores solares são classificados como formulações do grupo tipo 2, ou seja, suas características requerem a comprovação da segurança e/ou eficácia, assim como, informações quanto ao modo e restrições de uso⁵.

No âmbito da manipulação de produtos cosméticos, um dos principais desafios se relaciona à estabilidade dos compostos magistrais⁶. Para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos produtos magistrais, a ANVISA publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67/2007, a qual prevê os requisitos para as boas práticas de fabricação de produtos magistrais⁷. No entanto, ainda existe uma preocupação sobre a qualidade desses produtos em relação aos produtos industriais devido à falta de um controle de qualidade lote a lote por esses estabelecimentos, bem como a ausência de estudos de estabilidade e eficácia clínica o que ao contrário, rotineiramente, ocorre na indústria farmacêutica, tanto para avaliar a qualidade das matérias-primas, quanto dos produtos acabados^{7,8}.

Dentre as formulações fotoprotetoras magistrais e industriais há uma grande comercialização das formas “géis-creme” pois, constituem um excelente veículo para o desenvolvimento de cosméticos, melhor aceitabilidade

pelo cliente devido à sensação de seco considerando que são absorvidos rapidamente e, tecnicamente, apresentam a facilidade para a incorporação de ativos⁹.

Nesse contexto, o presente trabalho avaliou o cumprimento das boas práticas de fabricação e segurança para o consumidor de formulações magistrais géis-creme fotoprotetoras FPS-30 comercializadas em cidades da região centro-oeste por meio da análise da qualidade físico-química e microbiológica.

Metodologia

Efetou-se uma pesquisa experimental, em amostras de formulações géis-creme fotoprotetoras FPS-30, recém-manipuladas, sem prescrição médica e comercializadas na Mesorregião Central Mineira. Para a obtenção dos dados foram realizadas análises físico-químicas e microbiológicas para pesquisa de micro-organismos aeróbios mesófilos, análise de rótulo, espalhabilidade, densidade, teor de cinzas, fator FPS e estabilidade.

Amostras

Para a aquisição das amostras magistrais, foram recenseadas as cidades da Mesorregião de Minas Gerais microrregião de Bom Despacho e Oeste de Minas Gerais microrregião de Piumhi, microrregião de Divinópolis e microrregião de Formiga quanto a presença de estabelecimento magistral (Araújos, Bom Despacho, Dolores do Indaiá, Estrela do Indaiá, Japaraíba, Lagoa da Prata, Leandro Ferreira, Luz, Martinho Campos, Moema, Quartel Geral, Serra da Saudade, Bambuí, Córrego Danta, Doloresópolis, Iguatama, Medeiros, Piumhi, São Roque de Minas, Tapiraí, Vargem Bonita, Carmo do Cajuru, Cláudio, Conceição do Pará, Divinópolis, Igaratinga, Itaúna, Nova Serrana, Perdigoão, Santo Antônio do Monte, São Gonçalo do Pará, São Sebastião do Oeste, Arcos, Camanho, Córrego de Fundo, Formiga, Itapeçerica, Pains, Pedra do Indaiá e Pimenta). Excluiu-se as cidades que não continham farmácias magistrais e das cidades com presença de farmácia magistral, foram sorteados nove estabelecimentos, de um total de oito municípios, excluídas três das farmácias sorteadas, por não

manipularem a forma gel-creme, amostras delineadas para a análise. Com caráter complementar, empregou-se uma amostra industrial, comercializada a “preço similar” às formulações magistrais adquirida também por sorteio entre os municípios elencados.

Assim, foram adquiridas, sem prescrição médica, 6 (seis) formulações fotoprotetoras géis-creme fator 30, cinco delas magistrais e identificadas como A, B, C, D, E e uma industrial identificada como F mantendo a integridade das cidades e estabelecimentos farmacêuticos conforme prerrogativas de Brasil (2012)⁴¹ e Brasil (2016)⁴².

Materiais e Métodos

Os reagentes utilizados apresentavam grau analítico de acordo com a técnica descrita e equipamentos previamente calibrados.

Análise de Rótulo

A rotulagem é parte integrante do produto, um instrumento de informação tanto para o consumidor quanto para o sistema de vigilância sanitária. Deve conter informações claras e objetivas relativas à sua fabricação, origem e cuidados¹⁰.

A análise baseou-se em uma investigação visual e criteriosa dos rótulos presentes nas embalagens das amostras magistrais e os dados registrados na forma de um “*check-list*” de acordo com as exigências de rotulagem descritas na RDC/ANVISA n° 67/2007¹¹. Segundo a resolução, toda preparação magistral deve ser rotulada com os seguintes itens: nome do prescritor; nome do paciente; número de registro da formulação no Livro de Receituário; data da manipulação; prazo de validade; componentes da formulação com respectivas quantidades; número de unidades; peso ou volume contidos; posologia; identificação da farmácia; C.N.P.J; endereço completo; nome do farmacêutico responsável técnico om o respectivo número no CRF.

Contagem total de microrganismos aeróbios mesófilos

A contaminação microbiana pode provocar variações nas propriedades físicas e químicas de produtos, o que pode causar prejuízo à saúde do consumidor¹².

Produtos não estéreis, de uso oral e tópico, devem seguir normas durante a fabricação para que os resultados de suas análises estejam dentro de valores aceitáveis¹².

A metodologia seguida foi a descrita pela Farmacopeia Brasileira 6ª ed. (2019)¹². Inicialmente, adicionou-se 10 g da amostra em 90 mL de água peptonada (Himedia®) com 2% do tensoativo Tween®, obtendo diluição em concentração 1:10. Em seguida, foram preparadas diluições decimais sucessivas com o mesmo diluente, obtendo diluições 1:100 e 1:1000. Adotou-se o método de semeadura em profundidade, adicionando 1 mL das diluições em Ágar para contagem (PCA) e em Ágar Sabouraud-dextrose (SBA). Foram feitas inoculações em duplicatas para cada diluição. Incubou-se em estufa microbiológica (Quimis®) as placas de SBA a $22,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante sete dias, para contagem de fungos e as placas de PCA a $32,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ durante cinco dias, para contagem de bactérias e determinou o número de micro-organismos aeróbicos totais. A contagem de microrganismos mesófilos foi feita pela média aritmética das placas de cada diluição.

A RDC/ANVISA nº 481/99¹³ que estabelece os parâmetros de Controle Microbiológico para os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, determina um limite de aceitabilidade para a contagem de microrganismos mesófilos totais aeróbicos não mais que 10^3 UFC/g ou mL, um limite máximo é de 5×10^3 UFC/g ou mL. Para a validação do método, foi feito um controle negativo para cada meio e incubados nas mesmas condições.

Todo o procedimento foi realizado em cabine de segurança (Quimis®), previamente descontaminada com álcool 70° m/m (Emfal®), empregando-se técnicas assépticas durante a amostragem e execução do teste. Além disso, todas as vidrarias a serem utilizadas foram esterilizadas em autoclave (Quimis®) a 121°C por 30 minutos, e os meios de cultura foram preparados de acordo com as especificações do fabricante.

Análise Qualitativa de Filtro Solar

Esse teste foi realizado de acordo com o proposto em Toma e colaboradores (2016)¹⁴, no qual analisou-se qualitativamente a capacidade de absorção das amostras a luz ultravioleta (UV) em Câmara Escura (CienlaB®), nos comprimentos de onda de 254 e 365nm. Percorreu-se em papel sulfite finas camadas das amostras a serem analisadas e em seguida, sob a luz UV realizou a análise macroscópica. Para parâmetro de controle negativo de absorção, utilizou-se a glicerina P.A (Himedia®).

Densidade

A densidade é a relação entre a massa do produto e o volume que ele ocupa e que permite constatar a incorporação de ar ou a perda de ingredientes voláteis na formulação¹⁵. A densidade dos fotoprotetores foi definida com o auxílio de um picnômetro metálico e foi realizada conforme Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos (2007)¹⁶.

Primeiramente, pesou-se o picnômetro vazio e anotou seu peso (M_0). Logo, encheu-se o picnômetro com água purificada, tampou-o e com auxílio de um papel toalha realizou-se a secagem do mesmo. Pesou-se o picnômetro em balança analítica para determinação do seu peso (M_1). Por fim, encheu-se o picnômetro com a amostra e determinou-se novamente seu peso (M_2). Para se obter a densidade do produto, utilizou-se a metodologia e fórmula recomendada pelo Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos (2007)¹⁶:

$$d = \frac{M_1 - M_0}{M_2 - M_0}$$

d = densidade.

M_0 = massa do picnômetro vazio, em gramas.

M_1 = massa do picnômetro com água purificada, em gramas.

M_2 = massa do picnômetro com a amostra, em gramas.

Espalhabilidade

O teste de espalhabilidade avalia importantes alterações nas características reológicas dos produtos cosméticos e está intimamente ligado a aceitabilidade do produto pelo consumidor^{17,18}. A partir da análise da espalhabilidade foi possível determinar a capacidade das formulações de se espalhar quando submetidas a uma determinada força, procurando reproduzir as condições de esforço necessárias para aplicação na pele¹⁹.

Esse teste foi executado em concordância com Braz et al., (2013)²⁰, em uma folha milimétrica traçaram-se os lados de uma lâmina de vidro para microscopia e, em seguida, as diagonais do retângulo formado, indicando seu ponto central. Pesaram-se 25 mg das amostras e introduziram-nas, no ponto central indicado no desenho em folha de papel milimetrado. Introduziu-se outra lâmina de vidro, de peso determinado, sobre a lâmina molde contendo a amostra e, após um minuto realizou-se a leitura dos diâmetros abrangidos pela amostra. Esse procedimento foi realizado acrescentando sucessivamente pesos de 5, 7 e 12 gramas, respectivamente, em intervalos de 1 minuto. Os resultados foram expressos, a partir de todos os raios obtidos, que foram aplicados na equação seguinte:

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

E_i : Espalhabilidade da amostra para um determinado peso em milímetro quadrado

d : Diâmetro médio em milímetro (mm).

Determinação de Resíduo Seco

O teste de resíduo por incineração tem por finalidade indicar a carga percentual de material inorgânico contida em substâncias orgânicas. Esse dado é útil para avaliar qualitativamente a composição de fotoprotetores e se possuem filtros orgânicos ou inorgânicos^{12, 21}.

Esse teste foi realizado conforme especificação da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019)¹². Pesou-se 2 gramas da amostra em um cadinho de porcelana, previamente dessecado 110°C/1 hora, resfriado em

dessecador e pesado. Umedeceu-se a amostra com 1 mL de ácido sulfúrico P.A (Vetec®) em capela exaustora (Quimis®) e em seguida, incinerou-se a amostra em forno mufla (Quimis®) a 600 ± 50 °C por 3 horas. Resfriou em dessecador, pesou-se e calculou-se a porcentagem do resíduo. Esse procedimento foi repetido até que a diferença entre as duas últimas pesagens permanecesse constante.

Para o cálculo da porcentagem de resíduo seco, utilizou-se a fórmula matemática indicada pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (2019)¹²:

% resíduo por incineração (cinzas sulfatadas) =

$$\frac{P_2 - P_1}{P_3} \times 100$$

P_1 = peso do cadinho depois da calcinação e resfriamento (em gramas).

P_2 = peso do cadinho com a amostra depois da calcinação e resfriamento (em gramas).

P_3 = peso inicial da amostra (em gramas).

100 = fator de porcentagem.

Estabilidade

Primeiramente foram realizadas análises organolépticas e análises físico-químicas de centrifugação e pH antes do início do teste e os mesmos parâmetros foram reavaliados após teste forçado de estabilidade.

O teste de estabilidade foi realizado de acordo com as especificações descritas no Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (2004)¹⁵ e adaptado conforme Silva et al., (2013)²².

Para o teste de estabilidade preliminar as amostras foram submetidas a ciclos alternados de aquecimento e congelamento: Estufa (Quimis®) (45 ± 2°C) e freezer (Dako®) (-5 ± 2°C) por um período de 12 dias.

Tomou-se um padrão de cada amostra, no qual foi armazenado em temperatura ambiente sob o abrigo da luz.

Durante os finais de semana e feriados, as amostras permaneceram no local onde estavam expostas no dia anterior.

Características organolépticas

A análise das características organolépticas fornece parâmetros que permitem avaliar de forma espontânea o estado em que se encontra a amostra a ser analisada, permitindo reconhecimento primário do produto. As amostras foram avaliadas macroscopicamente em relação à cor, odor e aspecto¹⁵.

Durante os testes, o produto deve manter suas características organolépticas iniciais, são aceitáveis apenas pequenas alterações¹⁵.

Centrifugação

O teste de centrifugação permite avaliar a homogeneidade das fases da formulação em determinado período de tempo²³. Esse teste produz estresse na amostra simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades que podem ser observadas em forma de coalescência ou cremeação^{15,23}.

Para realização do teste, submeteu-se as amostras a centrifugação por 3000 rpm durante 30 minutos conforme o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (2004)¹⁶. Durante esse tempo, as amostras foram analisadas visualmente para qualquer sinal de instabilidade na formulação como a formação de precipitados, separação de fases, formação de *caking*, entre outras. Classificou-se as amostras em: (I) N - normal; (II) LS - levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo; (III) S - separado, precipitado ou turvo.

Determinação do potencial hidrogeniônico

O teste de potencial hidrogeniônico (pH) baseou-se na diferenciação de potencial entre dois eletrodos, submersos na solução em análise, um dos eletrodos era suscetível aos íons hidrogênio e o outro um eletrodo com potencial permanente¹². Utilizou-se o pHmetro de bancada PH 500® com eletrodo de vidro, previamente

calibrado a partir de soluções tampão de referência. A leitura do pH foi feita conforme descrito em Gonçalves et al., (2017)²⁴. Introduziu-se o eletrodo diretamente na amostra diluída em água destilada na proporção 1:10 (m/v).

Em concordância com Braz et al., (2013)²⁰, admitiu-se como especificação um pH de 5,5 a 6,5 com uma variação de 10%, correspondente ao pH fisiológico da pele.

Determinação do Fator de Proteção Solar

O método *in vitro* para a determinação do FPS é uma técnica rápida e eficaz utilizada na triagem de desenvolvimento de cosméticos fotoprotetores e que apresenta uma boa correlação com os resultados *in vivo*, porém, apresenta a limitação quando aplicado a filtros inorgânicos ou híbridos^{23,25}.

Para determinação do Fator de Proteção Solar (FPS) adotou-se o método *in vitro* descrito por Mansur e colaboradores (1986)²⁶ e adaptado de acordo com Pinho et al., (2014)²⁷. Para isso, em triplicata, diluiu-se 500 mg de cada formulação em etanol 70% (m/m) (Emfal®), até se obter a concentração de 0,2 mg/mL. Em seguida, realizou-se as leituras em espectrofotômetro (Femto 800XI®), na faixa de comprimentos de onda (λ) de 290 a 320nm, em intervalos de 5 em 5nm.

Para calcular o FPS, aplicou-se os valores médios obtidos das leituras em triplicata na fórmula proposta por Mansur e colaboradores (1986)²⁶:

$$FPS_{\text{espectrofotométrico}} = FC \cdot \sum_{\lambda=290}^{320} EE(\lambda) \cdot I(\lambda) \cdot abs(\lambda)$$

FC = Fator de correção (=10) determinado de acordo com dois filtros solares de FPS conhecido, de modo que um creme contendo 8% de homossalato tivesse FPS 4.

$EE(\lambda)$ = Efeito eritematogênico da radiação no comprimento de onda (λ).

$I(\lambda)$ = Intensidade do sol no comprimento de onda (λ).

$Abs(\lambda)$ = leitura espectrofotométrica da absorbância da solução do filtro no comprimento onda(λ)

A relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade da radiação em cada comprimento de onda é constante e foi determinado anteriormente por Sayre et al., (1979)³⁹, conforme TABELA 1:

TABELA 1 - Relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade.

Comprimento de onda (λ)	EE(λ). I(λ)
290	0.0150
295	0.0817
300	0.2874
305	0.3278
310	0.1864
315	0.0839
320	0.0180

Efeito eritematogênico (EE) e a intensidade do comprimento de onda I(λ).

Fonte: Adaptada de Bertolini e Cardoso et al., (2013)⁴⁰.

Resultados e Discussão

Análise de Rótulo

Todas as amostras magistrais (A, B, C, D e E) (100%) apresentaram-se em desconformidade com as especificações para o parâmetro de rotulagem preconizados pela ANVISA, através da RDC/ANVISA n° 67/2007¹¹, artigo 12. As amostras A, B, D e E atenderam

75% dos parâmetros exigidos, enquanto a amostra C cumpriu apenas 58% das especificações. A amostra comercial (F) que segue as recomendações da RDC/ANVISA n° 30/2012²⁸, artigo 5 encontrou-se 100% em conformidade com os parâmetros exigidos. Os dados avaliados para o parâmetro rotulagem pode ser observado na TABELA 2.

TABELA 2 – Avaliação da rotulagem de fotoprotetores magistrais.

Parâmetros avaliados	Amostra					
	A	B	C	D	E	F
Nome do prescritor	✓	X	X	X	X	-
Nome do paciente	✓	✓	✓	✓	✓	-
Número de registro da formulação	✓	✓	X	✓	✓	-
Data da manipulação	✓	✓	✓	✓	✓	-
Prazo de validade	✓	✓	✓	✓	✓	-
Componentes da formulação com respectivas quantidades	X	X	X	X	X	-
Peso ou volume contidos	✓	✓	✓	✓	✓	-
Posologia	X	X	X	X	X	-
Identificação da farmácia	✓	✓	✓	✓	✓	-
C.N.P.J;	✓	✓	✓	✓	✓	-
Endereço completo	✓	✓	✓	✓	✓	-
Nome do farmacêutico responsável técnico com o número do registro no Conselho Regional de Farmácia.	✓	✓	X	✓	✓	-

Legenda: A = Amostra A; B = Amostra B; C = Amostra C; D = Amostra D; E = Amostra E; F= Amostra F; ✓ = atende às especificações; X= não atende às especificações; - = Segue outras normas; CNPJ= Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica. Fonte: Autoria própria.

Segundo Caneschi et al., (2011)¹⁰, os rótulos devem apresentar informações precisas, pois funcionam como ferramenta de informação para o consumidor e para o sistema de vigilância sanitária. O autor ainda acrescenta que a falta de linguagens claras e informações insuficientes nos rótulos desfavorecendo o entendimento pelo consumidor, pode levar ao seu uso inadequado e consequentemente redução da segurança e efetividade do produto.

Nos dados avaliados observou-se que em 100% das amostras magistrais foi observado a ausência da descrição dos componentes da formulação, impossibilitando a caracterização imediata dos fotoprotetores (A, B, C, D e E) em orgânicos ou inorgânicos. Para essa avaliação foi necessário correlacionar com os dados de cinzas sulfatadas obtidos posteriormente. Pela composição apresentada em seu rótulo o produto industrial (F) apresenta composição com filtro físico inorgânico.

Quanto a rastreabilidade para segurança do usuário, 80% apresentaram número do registro da formulação, no qual apenas a amostra C (20%) demonstrou estar em desacordo. Os dados de rótulos satisfizeram os requisitos, contendo 100% das informações quanto a identificação dos estabelecimentos, endereço completo e CNPJ e desses apenas um (20%), representado pela amostra C não apresentava os dados do Responsável Técnico.

Todas as amostras (100%) se encontraram íntegras e sem sinais de violação permitindo prosseguir para o ensaio microbiológico de contagem total de microrganismos.

Contagem total de microrganismos aeróbios mesófilos

Apresenta-se na TABELA 3 os resultados da contagem total de microrganismos aeróbios mesófilos para as amostras (A, B, C, D, E e F) de formulações fotoprotetoras.

TABELA 3 - Contagem total de microrganismos aeróbios mesófilos.

Amostra	Bactérias (UFC/g ou mL)			Fungos (UFC/ g ou mL)		
	1:10	1:100	1:1000	1:10	1:100	1:1000
A	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹
B	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹
C	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹
D	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹
E	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹
F	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹
Controle	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹	<10 ¹

Legenda: UFC/g ou mL - Unidades Formadoras de Colônia por grama ou mililitros.

Fonte: Autoria própria.

Todas as amostras analisadas (magistrais e industrial) encontravam-se dentro dos limites permitidos especificados para contagem de microrganismos mesófilos totais (**5x10³ UFC/g ou mL**), divergindo dos resultados obtidos por Marques et al., (2009)²⁸ e Carvalho et al., (2011)³⁰, no qual 38,46% e 14,28% das amostras analisadas exibiram uma carga microbiana acima dos limites estabelecidos, respectivamente.

Antunes et al., (2014)³¹ reforça que preparações magistrais são individualizadas e manipuladas artesanalmente, fazendo com que os fornecedores ou farmácias fracionem essas matérias-primas várias vezes. Esses atos, reforçam a necessidade da pesquisa de

microrganismos aeróbios mesófilos em produtos magistrais pois, há risco de contaminação microbiológica.

Deve-se acrescentar ainda que não ocorreu crescimento do controle negativo, comprovando a esterilidade durante o teste.

Análise Qualitativa de Fator Solar

O teste preliminar de absorção do ultravioleta (UV), apresentado pela IMAGEM 1, permitiu avaliar qualitativamente a presença de filtros químicos ou físicos, presentes nas formulações, capazes de refletir ou absorver a radiação UV nos comprimentos de onda de 254 e 365 nm.

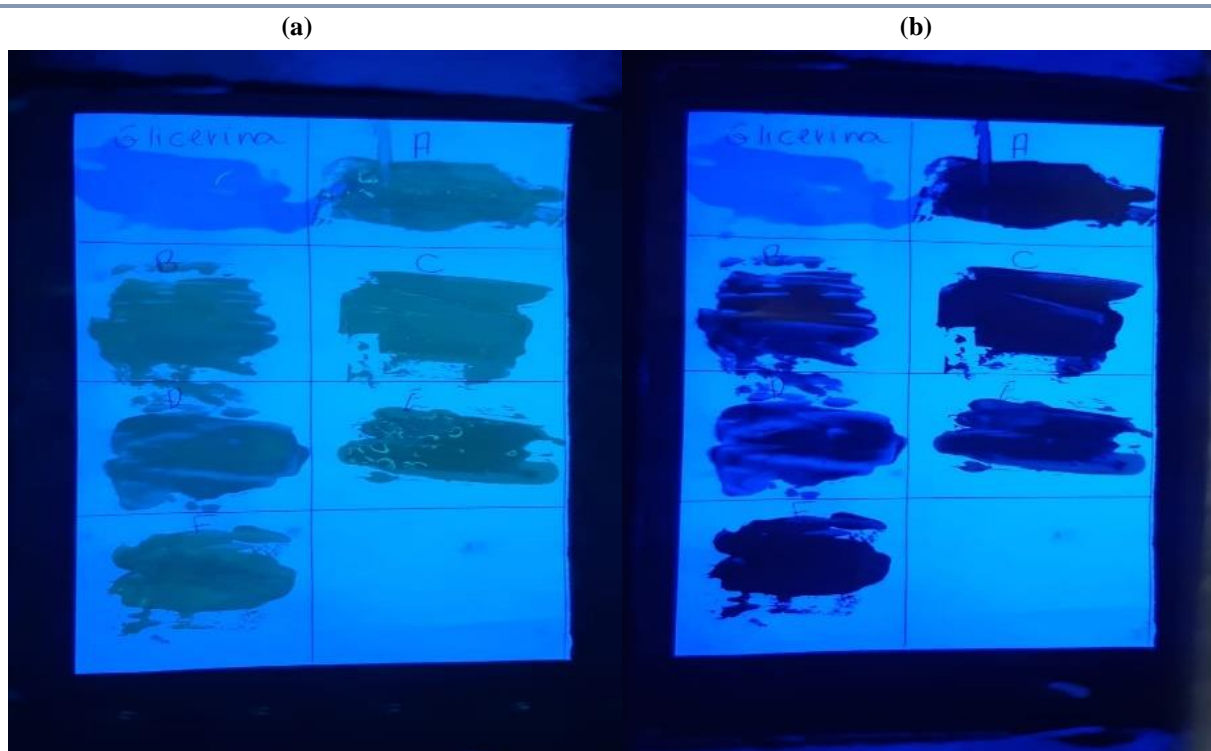


FIGURA 1 –Análise qualitativa de Fator Solar. Os dados acima mostram a absorção e/ou reflexão da luz UV a (a) 254nm e (b) 365nm pelo controle negativo e pelas seis amostras analisadas.

Fonte: Autoria própria.

Ao expor as amostras sob luz UV nos comprimentos de onda 254 e 365nm, observou-se regiões escuras para as amostras A, B, C, D, E e F, enquanto o controle negativo de glicerina não apresentou o mesmo sinal; evidenciando a presença de fotoprotetores nas formulações.

Esse resultado é semelhante ao descrito por Toma et al., (2016)¹⁴, que demonstraram a absorção qualitativa da luz UV por nanopartículas de óxido de zinco.

De forma preliminar, os dados demonstraram a possibilidade de prosseguir com os ensaios para a caracterização e determinação do fator de proteção FPS-30 previsto para as formulações testadas.

Densidade

Os resultados obtidos a para o teste de densidade estão representados na TABELA 4:

TABELA 4 - Densidade dos fotoprotetores.

Amostra	Densidade (g/cm ³)
A	0,9943
B	0,9886
C	0,9787
D	1,0128
E	0,9657
F	1,004

Legenda: Densidade das amostras analisadas expressos em gramas por centímetros cúbicos (g/cm³).

Fonte: Autoria própria.

Os dados apresentaram uma variação na densidade inferior a 5% das formulações manipuladas em relação a formulação industrial. No entanto, a amostra E apresentou uma densidade inferior às demais, podendo indicar uma maior aeração para essa formulação.

Segundo Cassol et al., (2016)³², a densidade está diretamente ligada ao controle de aeração do produto e consequentemente a sua qualidade final.

Ainda segundo Ferreira et al., (2009)³³, protetores solares inorgânicos compostos por dióxido de

titânio (TiO₂) tem sua densidade aumentada chegando a ponto de pasta, quando aumentada a quantidade de TiO₂ na formulação. No Brasil, o valor máximo autorizado para TiO₂ em cosméticos é de 25%, mas em geral são encontradas concentrações por volta de 5%, conforme constatado em seu estudo.

Determinação de Resíduo Seco

Os resultados obtidos para cinzas sulfatadas ou resíduo seco se encontram na TABELA 5:

TABELA 5 – Percentual de cinzas sulfatadas ou resíduo seco.

Amostras	Cinzas sulfatadas ou resíduo seco (%)
A	0,45
B	2,77
C	1,32
D	2,15
E	0,1
F	2,01

Legenda: (%) - Percentual de cinzas após incineração das amostras.

Fonte: Autoria própria.

A análise possibilitou qualificar as cinco amostras manipuladas em protetores orgânicos ou inorgânicos, comparados à amostra comercial que era constituída de material inorgânico, como descrito no rótulo.

Verificou-se valores inferiores a 0,1% de resíduo seco para as amostras A e E (40%) e para as amostras B, C e D (60%) um teor de cinzas superiores a 1,0% com proximidade ao valor encontrado para a amostra F comercial. Seguindo as recomendações de Santos et al., (2015)³⁴ os dados com essa baixa carga inorgânica após incineração representam uma formulação com composição à base de fotoprotetor orgânico, representados pelas amostras A e E e valores superiores a 1,0% representados por B, C e D caracterizam uma formulação com composição inorgânica para os fotoprotetores.

Os dados corroboram o teste descrito por Mansur et al., (1986)²⁶ em que as amostras A e E, apresentaram-se como soluções homogêneas e possíveis para as análises espectrofotométricas e as demais (B, C, D e F) devido à presença de material inorgânico em suspensão ou coloides, apresentou valores discrepantes de FPS, em relação ao descrito no rótulo. Recomenda-se para filtro inorgânicos outros métodos analíticos (*in vivo*) para sua quantificação, uma das limitações deste trabalho.

Segundo Santos et al., (2015)³⁴ o teste de cinzas sulfatadas permite obter resultados mais precisos comparados a calcinação. Em suas análises sobre atividade antimicrobiana de *Bidens pilosa* L, conhecida popularmente como picão-preto ou carrapicho, observou-se resultados compatíveis com outros estudos na avaliação da presença de resquícios inorgânicos não voláteis.

Espalhabilidade

Os valores de espalhabilidade obtidos para as formulações em função dos pesos adicionados estão representados na FIGURA 2:

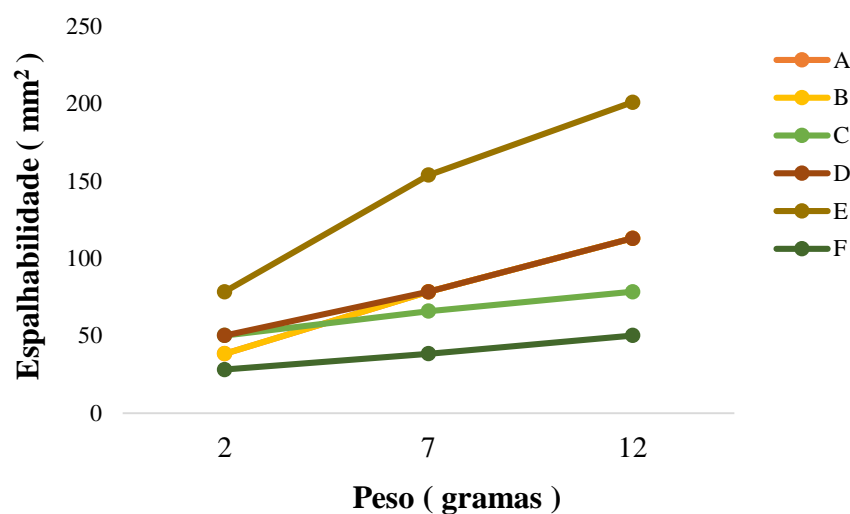


FIGURA 2 - Valores encontrados no teste de espalhabilidade. Os dados acima correspondem aos resultados encontrados após a introdução de pesos de 5, 7 e 12 gramas na amostra.

Fonte: Autoria própria.

De maneira geral, as amostras apresentaram espalhabilidade adequada, uma vez que esta aumentou à medida que foram adicionados os pesos. No entanto, os resultados demonstraram que a formulação E apresentou um perfil de espalhabilidade superior em relação às demais. Esse comportamento nos perfis de espalhabilidade podem estar relacionados à viscosidade das formulações, uma vez que ambas estão intimamente ligadas. Segundo Roggia et al., (2014)³⁴, quanto maior viscosidade de um sistema, menor sua espalhabilidade.

Esses resultados se assemelham com aqueles encontrados nas avaliações organolépticas e FPS, em que

a amostra E apresentou a menor viscosidade em relação às demais amostras magistrais e a industrial. Segundo Chorilli et al., (2006)³⁵, as formulações com elevado FPS são de difícil espalhabilidade, uma vez que, para se conseguir tais formulações, é necessário o acréscimo de filtros químicos e físicos, esses últimos são capazes de reproduzir um sensorial esbranquiçado sobre a pele.

Estabilidade

As características organolépticas iniciais e após ao ciclo de estabilidade são apresentadas na TABELA 6:

TABELA 6 – Características organolépticas no tempo zero e após ciclo de estabilidade.

Amostra	Tempo zero da estabilidade			Após ciclo de estabilidade		
	Aspecto	Cor	Odor	Aspecto	Cor	Odor
A	N	N	M	LS	N	M
B	N	N	N	LS	N	N
C	N	N	N	N	N	N
D	N	N	N	LS	N	N
E	N	M	N	N	M	N
F	N	N	M	LS	N	M

Legenda: Classificação das características organolépticas das amostras, antes e após ciclo de estabilidade. Aspecto: (I) N- Normal, sem alteração; (II) LS- levemente separado; levemente precipitado ou levemente turvo; (III) S- separado, precipitado ou turvo. Cor: (IV) N- normal; (V) M- modificado; (VI) IM- intensamente modificado. Odor: (VII) N- normal; (VIII) M- modificado; (IX) IM- intensamente modificado.

Fonte: Autoria própria.

Antes de passarem pelo teste de estabilidade, todas as amostras (100%) apresentavam aspectos homogêneos; ou seja, sem separação de fases. No quesito odor as amostras A e F (33%) continham leve fragrância e apenas a amostra E (17%) apresentou coloração levemente esverdeada, diferentemente das demais (83%) que possuíam pigmentação branca.

Após passarem pelo teste de estabilidade preliminar as amostras A, B, D e E (67%) apresentaram-se levemente separadas, enquanto as formulações C e F (33%) mantiveram aspecto normal. Nas demais

características organolépticas, cor e odor, todas as amostras (100%) não apresentaram alteração.

Segundo Secco et al., (2018)²³ as características organolépticas permitem avaliar se as formulações em questão são estáveis, possibilitando uma boa aceitabilidade por parte do consumidor.

As características após ensaio de centrifugação para as amostras no tempo zero, após o ciclo de estabilidade e amostra controle são apresentadas na TABELA 7:

TABELA 7 - Teste de centrifugação.

Amostras	Tempo zero da estabilidade	Depois do ciclo de estabilidade	Amostra controle
A	N	LS	LS
B	N	LS	LS
C	N	N	N
D	N	LS	LS
E	N	N	N
F	N	LS	S

Legenda: Resultado obtido após realização do teste de centrifugação das amostras, antes e depois do teste de estabilidade. Os resultados foram classificados como: (I) N- normal, sem alteração; (II) LS- levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo; (III) S - separado, precipitado ou turvo.

Fonte: Autoria própria.

As amostras A, B, D, F que correspondem a cerca de (67%) após terem passado pelo teste de centrifugação, começaram a iniciar separação de fases em comparação à amostra inicial, que apresentavam (100%) homogêneas, uma vez que as amostras C e E (33%) continuaram com seu aspecto homogêneo, como demonstrado na TABELA 8. Esses resultados encontram-se em desacordo com Vilela (2010)³⁷ em que as amostras se mantiveram estáveis durante todo teste realizado.

Segundo Secco et al., (2018)²³ amostras que apresentam separação de fases, devem ser analisadas em

relação a sua composição, a fim de adquirir um produto mais estável e de qualidade para o consumidor. Larentes et al., (2009)³⁶ ainda acrescenta que amostras que não apresentam alteração, durante o teste de centrifugação, demonstraram uniformidade entre os componentes das formulações e equilíbrio nas concentrações dos componentes.

Os dados obtidos para os valores do potencial hidrogeniônico (pH) no tempo zero e após ciclo de estabilidade são apresentados na TABELA 8:

TABELA 8 – Potencial hidrogeniônico.

Amostra	Ciclo de estabilidade		Controle
	pH Tempo zero	pH Após ciclo de estabilidade	
A	7,71	7,88	7,84
B	6,34	6,60	7,42
C	7,83	5,86	6,44
D	6,16	6,65	6,32
E	6,44	6,31	6,38
F	6,91	6,79	6,83

Legenda: pH - Potencial hidrogeniônico das amostras analisadas antes e após teste de estabilidade.

Fonte: Autoria própria.

As análises de pH demonstraram que as amostras B, D, E e F (67%) apresentaram pós aquisição das amostras e no tempo zero do ciclo de estabilidade adequados valores de pH para aplicação sobre a pele. As formulações A e C (33%) estavam fora dos parâmetros, o que segundo Secco et al., (2018)²³, causa desequilíbrio na pele diminuindo a proteção contra micro-organismos e favorecendo o ressecamento e irritações da pele.

Após o ciclo de estabilidade (congela e descongela,) as amostras D, E e F (75%) apresentaram pH estável e dentro do intervalo de 10% conforme estudo de Silva et al., (2013)²² e Coelho et al., (2014)⁴⁰. A amostra B (25%) apresentou instabilidade, o que implicam na

qualidade final do produto, segundo Coelho et al., (2014)⁴⁰.

Em estudo de estabilidade preliminar, 67% das amostras (A, B, D e F) demonstraram instabilidade em relação aos parâmetros organolépticos e de centrifugação e 33 % das amostras (A e C) evidenciaram um pH fora do limite aceitável. A instabilidade nas características organolépticas, de centrifugação e pH observadas nas formulações comprometem a qualidade do produto e sua aceitação pelo usuário, bem como sugerem a necessidade de reformulação.

Determinação do fator de proteção solar

O fator de proteção solar (FPS) das amostras foi estabelecido a fim de determinar se as amostras analisadas possuíam grau de proteção suficiente contra os raios UVB.

As absorvâncias e FPS *in vitro* obtidos a partir da equação desenvolvida por Mansur et al., (1986)²⁶ estão

representados na FIGURA 3 e TABELA 9, respectivamente:

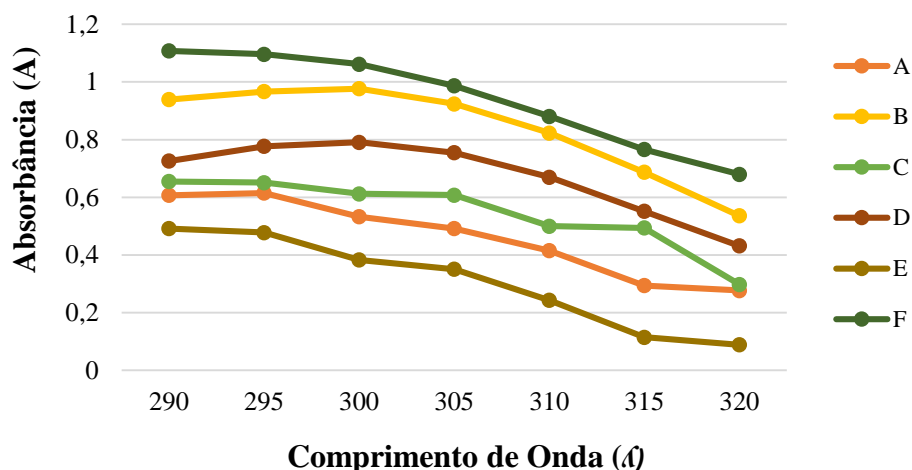


FIGURA 3 - Determinação do Fator de Proteção Solar (FPS). As amostras foram analisadas em espectrofotômetro nos comprimentos de onda de 290 a 320 nm e os resultados expressos em absorvâncias (A).
Fonte: Autoria própria.

TABELA 9 - Fatores de proteção solar (FPS) rotulados e obtidos pela equação de Mansur e colaboradores (1986).

Farmácia	FPS rotulado	FPS obtido
A	30	32
B	30	59
C	30	40
D	30	47
E	30	22
F	30	66

Legenda: Relação entre o FPS (Fator de Proteção Solar) encontrado no rótulo e o FPS (Fator de Proteção Solar) encontrado na análise espectrofotométrica.

Fonte: Autoria própria.

Das formulações orgânicas (A e E), a formulação A (50%) apresentou um FPS com 6,67% superior ao declarado no rótulo, enquanto a formulação E (50%) apresentou um FPS com 26,67% inferior ao declarado, indicando uma absorção segura e eficaz para a formulação A e ineficaz para formulação E como fotoproteção para a região UVB, comprometendo a potencial eficácia do perfil fotoprotetor da formulação. Esses resultados são semelhantes com aqueles demonstrados por Ferreira et al.,

(2017)⁴, no qual cinco (62,5%) dos protetores analisados apresentaram FPS menor, a amostra E (12,5%) apresentou FPS acima das normas e apenas duas amostras (25,0%), F e H, apresentaram FPS dentro da variação permitida pelas normas da Associação Europeia de Cosméticos (COLIPA), atribuindo aos desvios de FPS à quantidade insuficiente de filtro solar adicionada à formulação ou sua interação com os excipientes. Já em Farias et al., (2018)³³ 100% das amostras apresentaram um baixo FPS,

evidenciando que não houve absorção/reflexão significativa da radiação.

As formulações B, C, D e F apresentaram um FPS acima daquele citado no rótulo. Esses resultados corroboram e confirmam aqueles apresentados no teste do resíduo seco, que demonstraram a presença de filtros físicos em suas composições, um método não indicado para a análise em fotoprotetores inorgânicos, em função da insolubilidade destes nos solventes comumente utilizados. Os metais em suspensão podem prejudicar a leitura pelo método Mansur e, assim, não possuir exatidão e reprodutibilidade para esses filtros.

Segundo Secco et al., (2018)²³ a concentração e o tipo de filtro estão diretamente relacionados ao grau de proteção adquirida às formulações. A eficácia dos filtros é diferente entre si, podendo ser necessária a combinação de dois ou mais filtros para alcançar um FPS desejado.

Flor et al., (2007)²¹ ainda acrescenta que o grau de proteção atingido pelos protetores está associado ao maior conhecimento das estruturas com capacidade de absorver e/ou dispersar a radiação solar e de como essas estruturas se comportam frente a um determinado veículo ou matéria-prima, podendo esta oferecer diferentes FPS's incorporadas a diferentes veículos.

Este trabalho contribui em mostrar que atualmente os estabelecimentos magistrais necessitam superar desafios para o cumprimento dos requisitos legais bem como, é urgente a adoção de novas medidas e busca de inovação para oferecer ao cliente, um produto seguro e eficaz. Quanto aos consumidores fica a orientação em buscar estabelecimentos confiáveis, que tenham como missão o zelo pela saúde e bem-estar da população.

Conclusão

Todas (100%) as amostras apresentaram irregularidades na rotulagem. Todas as amostras cumprem aos requisitos microbiológicos. As amostras A e E possuem em sua formulação filtros orgânicos e a amostra E apresentou FPS abaixo do valor rotulado e a amostra A um pH inadequado para os padrões fisiológicos da pele. As amostras A, B, D e F (67%) apresentaram-se instáveis com leve separação de fases após teste de estabilidade e

as amostras A e B ainda apresentaram instabilidade quanto ao potencial hidrogeniônico. As amostras C e E foram estáveis a separação de fases sobre as mesmas condições experimentais porém, a amostra C apresentou instabilidade quanto ao potencial hidrogeniônico. Verifica-se que as formulações magistrais não cumprem os requisitos legais preconizados pela RDC/ANVISA nº 67/2007 em pelo menos um dos critérios avaliados.

Limitações do estudo

A quantidade de amostras analisadas é uma das limitações do estudo, pois é pequena para se afirmar um resultado estatístico. Além disso, as amostras inorgânicas não são aplicáveis pelo método de Mansur, requer teste *in vivo*.

Declaração de conflitos de interesses

Os autores do artigo afirmam que não houve nenhuma situação de conflito de interesse, tais como propostas de financiamento, emissão de pareceres, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, entre outras, que pudessem influenciar no desenvolvimento do trabalho.

Agradecimentos

Ao Centro Universitário Una de Bom Despacho e Centro Universitário Una Guajajaras pelo apoio analítico.

Referências

- 1-BRINQUES, G. B. **Bioquímica Humana Aplicada à nutrição**. São Paulo: Person Education do Brasil, 2014.
- 2-JOSÉ, J.; NETTO, G. Role of solid lipid nanoparticles as photoprotective agents in cosmetics. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v.18, n.1, p.315-321, Fev/2019.
- 3-GONCALVES, T.; ALMEIDA, A.C.; LOUCHARD, B.O. Fotoprotetor: desenvolvimento, estudo de estabilidade preliminar e avaliação *in vitro* do fator de proteção solar (FPS). **Infarma**, v.29, n.2, p.147-154, 2017.
- 4-FERREIRA, D.D.; MELQUIADES, F.L.; APPOLONI, C.R.; LOPES, F.; LONNI, A.S.G.; OLIVEIRA,

- F.M.;DUARTE, J.C. **Análise de bloqueadores solares através da fluorescência de raios x portátil**. INAC, Rio de Janeiro, RJ, Set/Out., 2009.
- 5-TORRES, L.M.S.; SERAFINE, A. Qualidade sanitária e risco associados ao uso de emulsões cosméticas para aplicação dérmica, manufaturadas nas farmácias de manipulação do Município de Goiânia, Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v.32, n.2, p.193, 2003.
- 6-SANTOS, D.D. **Controle de qualidade, análise fitoquímica e atividade antimicrobiana de *Bidens pilosa* LINNAEUS (ASTERACEAE)**. Dissertação, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2015.
- 7-ARAÚJO, C.A. **Análise da qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina 500 mg produzidas em farmácias magistrais no sertão da Paraíba**. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité/PB, 2019.
- 8-BONFILIO, R.; SANTOS, O.M.M.; NOVAES, Z.R.; MATINATTI, A.N.F.; ARAÚJO, M.B. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.34, n. 4, p.527-535, 2013.
- 9-SILVA, B.C.A.; CASTRO, M.S. **Avaliação da estabilidade de formulação fotoprotetora contendo extrato de *Vaccinium Uligosum***. Monografia, Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba/SP, 2013.
- 10-CANESCHI, C.A.; POLONINI, H.C.; BRANDÃO, M.A.F.; RAPOSO, N.R.B. Análise de rotulagem de produtos fotoprotetores. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.3, n. 92. p. 208-212, 2011.
- 11-BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias**. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 09 de outubro de 2007.
- 12-BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6 edição, volume 1. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.
- 13-BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 481 de 23 de setembro de 1999. Estabelece os Parâmetros de controle microbiológico para os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes**. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 27 de Setembro de 1999.
- 14-TEIXEIRA, M.S.M. **Avaliação da atividade fotoprotetora de formulação cosmética contendo a associação entre fração em clorofórmio de *Garciniacambogia* Desr. (Clusiaceae) e filtro sintético de amplo espectro**. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016.
- 15-BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília, 46p, 2004.
- 16-BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. Brasília, 127p, 2007.
- 17-BUGNOTTO, C.; SOARES, G.; LAPORTA, L.V.; ALVES, M.P.; SCHMIDT, C.A.; LIMBERGER, J.B. Estudo de estabilidade de formulação tópica contendo própolis. **Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da saúde**, Santa Maria, v.7, n.1, p.1-12, 2006.
- 18-MARQUES, M.F.; MOREIRA, M.L. Análises microbiológicas de protetor solar manipulado nas farmácias magistrais do município de Ipatinga/MG. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.90, n.2, p.137-143, 2009.
- 19-SILVA, F.V.F.; SANTOS, M.C.; NEIVA, L.D.B.; OLIVEIRA, M.A.C.; LEAL, B.S.; MOREIRA, F.A.S. *et al.* Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base do óleo da *Copaífera officinalis* L.(copaíba). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.30, e. 974, p.1-10, Ago. 2019.
- 20-BRAZ, W.R.; SILVA, G.R.; MARQUES, M.F.B.; PORTO, M.; RIBEIRO, G.C.; BRAZ, M.C. **Controle de qualidade de Cetoconazol magistral emulsão 2% comercializado na região Centro-Oeste de Minas Gerais**. In: III Congresso Farmacêutico da UNESP, 2013, Araraquara/SP.

- 21-FERREIRA, F.S.; OLIVEIRA, S.M.M.; BARZOTTO, I.L.M. Avaliação in vitro do fator de proteção solar de protetores solares manipulados em um município do Paraná. **Boletim Informativo Geum**, v.8, n.2, p.8-15, Abr/Jun., 2017.
- 22-SECCO, G.G.; BELTRAME, B.M.; SCHWANZ, M. Avaliação in vitro do fator de proteção solar (FPS) de cosméticos fotoprotetores manipulados. **Infarma**, v.30, n.4, p.242-249, 2018.
- 23-SANTOS, A.C.D.; ARAUJO, A.M.; ROCHA, B.O.; ROCHA, B.O.; CHAVES, M.F.S.; COELHO, A.G. Estudo da estabilidade de formulações de uso tópico contendo vitamina C manipulada em farmácias da cidade de Teresina-Pi. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.2, n.2, p.756-767, Mar/Apr., 2019.
- 24-FLOR, J.; DAVOLOS, M.R.; CORREA, M.A. Protetores solares. **Química Nova**, v. 30, n.1, p.153-158, 2007.
- 25-SIQUEIRA, J.C. **Avaliação da estabilidade de uma emulsão cosmética cold cream contendo diferentes tipos de ceras**. Trabalho de Conclusão de Curso, Centro Universitário Univates, Lajeado, Nov/2016.
- 26-LARENTES, I.A. **Avaliação preliminar da estabilidade de cremes fotoprotetores de farmácias magistrais**. Monografia, Faculdade Integrada da Grande Fortaleza, Maringá/PR, 2009.
- 27-MONTENEGRO, L.; RAPISARDA, L.; PUGLISI, G. Efeitos de lipídios e emulsificantes nas propriedades físico-químicas e sensoriais de emulsões cosméticas contendo vitamina E. **Cosmetics**, v.2, n.1, p.35-47, 2015.
- 28-BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 30, de 01 de Junho de 2012. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras providências**. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 04 de junho de 2012.
- 29-MANSUR, J.S.; BREDER, M.N.R.; MANSUR, M.C.D.; AZULAY, R.D. Correlação entre a determinação do fator de proteção solar em seres humanos e por espectrofotometria. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.61, n.4, p.167-172, 1986.
- 30-CARVALHO, L.L.; MARTINI, P.C.; MICHELIN, D.C. Avaliação da qualidade microbiológica de filtros solares manipulados em forma de gel Recebido. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n.4, p.314-317, 2011.
- 31-ANTUNES, M.; SOUZA, L.M.G.; CARVALHO, J.R.; VERISSIMO, J.C.; SILVA, K.O.; BRAZ, W.R. **Controle de qualidade microbiológico do produto magistral papaína 2% creme comercializado em cidades da região de Bom Despacho-MG**. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Araraquara/SP**, v.35 (supl 1), 2014.
- 32-CASSOL, G.S. **Estudo da aplicação do ultrassom e de um agitador de alta velocidade no desenvolvimento de protetores solares**. Trabalho de Diplomação em Engenharia Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Dez/2016.
- 33-FARIAS, I.L.; CAVALCANTE, L.S. **Avaliação in vitro do fator de proteção solar e estabilidade de fotoprotetores de farmácia magistral da cidade de Aracaju/SE**. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2018.
- 34-PINHO, J.J.R.G.; FREITAS, T.S.; PINHO, D.J.M.R.; ALVES, M.S.; SOUSA, O.V. Determinação do fator de proteção solar (in vitro) de produtos magistrais na forma de gel. Avaliação dos aspectos sensoriais e físico-químicos. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 40, n.1-2, p.79-86, Jan/Jun, 2014.
- 35-CHORILLI, M.; UDO, M.S.; CAVALLINI, M.E.; LEONARDI, G.R. Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações fotoprotetoras contendo Granlux GAI-45 TS. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n.3, p.237-246, 2006.
- 36- LAIKOVA, V.K.; OBEREMOK, V.V.; KRASNODUBETS, A.M.; GAL'CHINSKY, N.V.; USEINOV, R.Z.; NOVIKOV, I.A. *et al.* **Advances in the Understanding of Skin Cancer: Ultraviolet Radiation, Mutations, and Antisense Oligonucleotides as Anticancer Drugs**. *Molecules*, v.24, n. 8, Apr, 2019.
- 37-VILELA, F.M.P. **Avaliação de segurança in vivo de filtros solares em formulação fotoprotetora**. 2010.

Dissertação, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

38- TREVISAN, N.P.; FREITAS, G. Estabilidade dos filtros solares Manipulados. **Revista UNINGÁ Review**, v.2, n.1, p.67-73, Jan/Mar., 2016.

39- SAYRE, R.M; AGIN, P.P; LEVEE, G.J; MARLOWE, E. **Performance of Six Sunscreen Formulations on Human Skin: A Comparison.** Photochem Photobiol, v.115, p.46-49, 1979.

40-COELHO, L.G. **Desenvolvimento e estudo da estabilidade emulsões com propriedades repelentes naturais.** Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Toledo, 2014.

41-BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012.** Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília. Distrito Federal.

42-BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016.** Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores o que os existentes na vida cotidiana. Brasília. Distrito Federal.