



# **CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS**

*Redeenciado pela Portaria Ministerial nº 3.607, de 17/10/05, D.O.U. nº 202, de 20/10/2005*

*ASSOCIAÇÃO EDUCACIONAL LUTERANA DO BRASIL*

## **H'MENON DIAS DOS SANTOS**

**Análise microbiológica de hidratantes manipulados em três farmácias magistrais de  
Palmas - TO**

**Palmas – TO**

**2015**

**H'MENON DIAS DOS SANTOS**

**Análise microbiológica de hidratantes manipulados em três farmácias magistrais de  
Palmas - TO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) em Ciências Farmacêuticas do curso de bacharel em Farmácia do Ceulp/Ulbra coordenado pela Prof.<sup>a</sup> Me. Grace Priscila Perissali Setti

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dayane Otero Rodrigues.

**Palmas – TO**

**2015**

H'menon Dias dos Santos

Análise microbiológica de hidratantes manipulados em três farmácias magistrais de Palmas -  
TO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) em Ciências Farmacêuticas do curso de bacharel em Farmácia do Ceulp/Ulbra coordenado pela Prof.<sup>a</sup> Me. Grace Priscila Perissali Setti

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dayane Otero Rodrigues.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr.<sup>a</sup> Dayane Otero Rodrigues  
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

---

Prof. Me. Marta C. de Menezes Pavlak  
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

---

Prof. Me. Juliane Farinelli Panontin  
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Palmas – TO  
2015

## RESUMO

SANTOS, H'menon Dias dos. **Análise Microbiológica de Hidratantes Manipulados em Três Farmácias Magistrais de Palmas - TO**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas/TO, 2015.

Cremes hidratantes são amplamente usados pela população em geral, a manipulação inadequada e sem obediência às boas práticas desses produtos, pode ser um risco potencial de contaminação do creme, proporcionando danos à saúde da população consumidora. Esse trabalho teve como objetivo analisar os cremes hidratantes manipulados em três farmácias magistrais de Palmas, Tocantins, com a finalidade de avaliar a qualidade microbiológica desses produtos. Foi adquirida uma amostra em três farmácias diferentes para a realização da análise, os métodos aplicados na análise foram os exigidos na RDC nº 481, de 23 de setembro de 1999. Os métodos foram realizados segundo os procedimentos preconizados na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010). O resultado dos testes realizados mostrou que uma amostra (33,3%) estava com o limite de contaminação acima do permitido pela legislação acerca de mesófilos totais, apresentando UFC/g acima do permitido, as amostras não demonstraram resultados positivos para bactérias patogênicas como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* assim como também não houve crescimento de coliformes totais e termotolerantes. Sendo assim, infere-se que a farmácia magistral cujo creme apresentou contaminação fora dos padrões da legislação necessita de ações corretivas como: melhor assepsia dos materiais, vidrarias e equipamentos usados durante a manipulação dos produtos, utilização de água livre de contaminantes microbiológicos prejudiciais à saúde, utilização de EPI pelo manipulador à fim de evitar contato direto com o produto, controle de qualidade microbiológica das matérias-primas usadas, dentre outras medidas que evitem a contaminação dos seus produtos.

**Palavras-chave:** Controle de qualidade. Cosméticos. Mesófilos Totais.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Limites microbiológicos para cosméticos.....	16
Figura 1 – Diluições realizadas nas amostras utilizando caldo caseína-soja.....	22
Tabela 1 – Exemplo para o cálculo.....	23
Quadro 2 - Contagem em placa de mesófilos totais UFC/g.....	25
Figura 2 – Placa com Crescimento de mesófilos totais em ágar Caseína-soja e Sabouraud-dextrose.....	26

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CQ – Controle de Qualidade

EPI – Equipamento de Equipamento Individual

FESC – Farmácia Escola São Camilo

GO – Goiás

PR – Paraná

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

TO – Tocantins

TSB – Tryptic Soy Broth

UFC – Unidade Formadora de Colônia

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 OBJETIVOS.....	9
2.1 Objetivo geral.....	9
2.2 Objetivos específicos.....	9
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
3.1 Farmácia magistral.....	10
3.2 Breve história sobre os cosméticos e cremes hidratantes.....	11
3.3 Conservantes utilizados em produtos farmacêuticos.....	13
3.4 Risco potencial aos indivíduos que usam cremes hidratantes contaminados.....	15
3.5 Controle microbiológico nas farmácias magistrais para produtos não estéreis.....	15
3.5.1 Contagem do número total de microrganismos mesofílicos.....	17
3.5.2 Pesquisa de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	18
3.5.3 Pesquisa de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	18
3.5.4 Pesquisa de coliformes totais.....	19
4 METODOLOGIA.....	21
4.1 Escolha da amostra.....	21
4.2 Análise Microbiológica.....	21
4.3 Contagem do número total de microrganismos mesofílicos.....	22
4.3.1 Preparo da amostra (Método de superfície).....	22
4.4 Pesquisa de microrganismos patogênicos em produtos magistrais.....	23
4.4.1 Preparação das amostras e pré-incubação.....	23
4.4.2 Pesquisa de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	23
4.4.3 Pesquisa de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	24
4.4.4 Pesquisa de coliformes totais (Família <i>Enterobacteriaceae</i> ).....	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
5.1 Contagem em placa de mesófilos totais.....	25
5.2 Pesquisa de bactérias patogênicas ( <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )...28	
5.3 Pesquisa de coliformes totais (Família <i>Enterobacteriaceae</i> ).....	28
6 CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

## 1 INTRODUÇÃO

Os cremes hidratantes são amplamente utilizados pela população em geral, pois essas formulações favorecem a hidratação e desodorização da pele, fazendo jus ao seu amplo uso. Além disso, os hidratantes fornecem à pele uma proteção, uma vez que em locais de umidade baixa o ressecamento da pele é muito eminente. O uso destes cosméticos requer aos fabricantes um rigoroso controle de qualidade na fabricação e manipulação para que haja a ausência de microrganismos patogênicos assim como contaminação do produto acima do permitido pela legislação.

Os produtos chamados de ‘não estéreis’ são aqueles que não são obrigados pela legislação a serem livres de carga microbiana, porém limitada. A legislação apresenta um limite máximo de contaminação microbiológica afim de garantir a segurança dos indivíduos que os utilizam e a estabilidade do produto para que cumpra o prazo de validade e não cause danos monetários ao consumidores. Desse modo, é de extrema importância que se aplique à manipulação de produtos magistrais, um controle microbiológico eficaz para que a garantia de qualidade seja oferecida juntamente com o produto vendido ao consumidor (BRASIL, 2010; PINTO et al., 2010).

O controle microbiológico é a principal ferramenta que existe para garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos quando se tratando de integridade e segurança microbiológica. Com isso a Farmacopeia Brasileira em conjunto com outras legislações e literatura apresentam diversos meios de realizar a análise a partir da aplicação de métodos que avaliam a qualidade microbiológica de produtos e matérias-primas farmacêuticas. Isso traz aos indivíduos que utilizam cosméticos manipulados, a segurança de que os produtos que estão sendo utilizados são confiáveis, acerca do limite de contaminação a qual estão submetidos, assim como assegura ao estabelecimento farmacêutico perante as autoridades fiscalizadoras e a sociedade de que seus produtos são fabricados seguindo as boas práticas de manipulação (BONFILIO et al., 2013; YAMAMOTO et al., 2004).

A falta das boas práticas de manipulação pode ocasionar diversos riscos à saúde das pessoas que utilizam produtos magistrais, isso requer da legislação vigente a adoção de limites máximos de crescimento de microrganismos para avaliar a qualidade desses produtos, sendo assim, essa contaminação será avaliada nas amostras escolhidas e observadas nesse trabalho, já que um dos critérios mais importantes na manipulação de



produtos cosméticos é o controle microbiológico, para que se possa verificar a qualidade microbiológica do produto, minimizando os riscos de contaminação da população pelo uso de produtos magistrais. Este tipo de medida faz com que estudos como esse sejam aplicados para que a qualidade dos produtos magistrais seja sempre monitorada, assim a confiabilidade de manipulados terá sempre um aumento na sua credibilidade e a população em geral utilizará cada vez mais essas formulações que são tão importantes.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Verificar a qualidade microbiológica de cremes hidratantes manipulados nas farmácias magistrais de Palmas.

### 2.2 Objetivos específicos

- Realizar a contagem de microrganismos mesófilos aeróbios totais presentes nos cremes hidratantes manipulados em Palmas – TO;
- Pesquisar a presença de bactérias patogênicas como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*,
- Pesquisar a presença de Coliformes totais (Família *Enterobacteriaceae*) presentes nos cremes hidratantes manipulados em Palmas – TO;

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Farmácia magistral

A manipulação artesanal sempre teve uma importância considerável na história da farmácia, no preparo de medicamentos e cosméticos. Porém, na década de 1950 houve uma redução na atividade desse setor do comércio farmacêutico, que se deu pelo surgimento e fortalecimento das indústrias farmacêuticas no Brasil (RIBEIRO, 2003).

Entretanto, no fim da década de 80 o setor ressurgiu com a proposta de suprir principalmente as demandas que a indústria não conseguia abranger como: doses específicas a cada paciente; formas farmacêuticas diferenciadas e ajustadas ao indivíduo; falhas ou interrupção do fornecimento da indústria; polifarmácia em uma única forma farmacêutica, melhorando a administração do medicamento e aumentando a adesão ao tratamento; novas fórmulas ainda não disponíveis nas indústrias nacionais (RIBEIRO, 2003; BONFILIO et al., 2010; BERTOLLO, 2008 apud LUCENA, 2014).

Para se obter um produto manipulado em farmácias magistrais com uma confiabilidade aceitável em relação aos limites microbiológicos estipulados pela legislação vigente, esses estabelecimentos farmacêuticos devem manter um padrão rigoroso no controle microbiológico, reduzindo ao máximo o risco contaminação, para que possam garantir a qualidade do produto que estão comercializando. A Farmacopeia Brasileira (2010) preconiza os procedimentos que devem ser realizados afim de manter a qualidade microbiológica de produtos magistrais. A legislação rege padrões de qualidade microbiológica nos estabelecimentos farmacêuticos para que a garantia e a segurança dos produtos manipulados sejam obtidos, no caso das farmácias magistrais (MEDEIROS et al., 2007).

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, os procedimentos de manipulação dos produtos cosméticos realizados nas farmácias magistrais devem assegurar que a proliferação de microrganismos esteja dentro dos limites estabelecidos para a categoria do produto são alguns desses procedimentos: a lavagem correta das mãos, forma certa de usar os Equipamento de Proteção individual (EPI), uso de água certificada e livre de impurezas microbiológicas entre outras medidas. Existem ainda alguns procedimentos padrões que podem ser adotados para garantir a qualidade do produto magistral que se manipula.

Para se obter um produto manipulado de qualidade deve-se seguir alguns passos fundamentais afim de garantir qualidade do produto final: interpretação da ordem de manipulação assim como a prescrição; prever a técnica de manipulação antes de iniciá-la; realizar os cálculos necessários assim como revisar a dose do princípio ativo; utilizar os equipamentos necessários para a manipulação adequada; realizar a manipulação do produto utilizando as técnicas recomendadas; a escolha do recipiente, a determinação do prazo de validade, e outros procedimentos que forem necessários devem ser realizados cuidadosamente, assim o produto terá bons resultados quando for submetido aos testes do controle de qualidade. Após a finalização da manipulação, deverão ser realizadas as técnicas de controle de qualidade com o propósito de que não haja não-conformidades no medicamento ou cosmético assegurando a qualidade e a segurança do paciente que receberá a dispensação desse produto magistral (THOMPSON, 2006).

### **3.2 Breve história sobre os cosméticos e cremes hidratantes**

A palavra cosmético deriva da palavra grega *kosmetikós*, que significa “hábil em adornar”. Existem evidências arqueológicas do uso de cosméticos para embelezamento e higiene pessoal desde 4.000 anos antes de Cristo. Os primeiros registros tratam dos egípcios, que pintavam os olhos com sais de antimônio para evitar a contemplação direta do deus Ra, representado pelo sol. Para proteger sua pele das altas temperaturas e secura do clima desértico da região, os egípcios recorriam à gordura animal e vegetal, cera de abelhas, mel e leite no preparo de cremes para a pele. Na Idade Média, mãos, rosto e partes íntimas eram limpas com pastas ou com perfumes e as práticas de higiene eram mínimas, o que muito contribuiu para o crescimento do uso da maquiagem e dos perfumes. Já na Idade Moderna, o reconhecimento do benefício da higiene pessoal aumentou ao longo do século XIX. Donas de casa dessa época fabricavam cosméticos em suas próprias residências utilizando limonadas, leite, água de rosas, creme de pepino etc. No século XX surgem os cosméticos multifuncionais, como batons com protetor solar e hidratantes antienvelhecimento (RIBEIRO, 2010; TREVISAN e MENDA, 2011; GALEMBECK e CSORDAS, 2014).

Os primeiros experimentos com produtos para hidratar a pele originaram em 1846 o creme Pond's, nos Estados Unidos e em 1860, foi lançado o Crème Simon, inventado por Joseph Simon. Em 1902, os italianos lançaram a pomada Diadermine, com

propriedades para suavizar as mãos, especialmente das mulheres que realizavam as tarefas domésticas. Em 1911, foi a vez de o farmacêutico alemão Paul Beiersdorff acrescentar óleo na composição desses produtos e lançar, para consumo de mulheres ricas e sofisticadas, o tão conhecido creme Nívea. Na sequência, em Paris, Nadia Payot, dermatologista imigrada em Nova York que criou a ginástica facial, inaugurou um instituto de beleza que atendia clientes famosas e logo depois lançou a Pâte Grise, tratamento antibacteriano que acelera a evolução natural de pequenas manchas e excelente para pelos encravados. Helena Rubinstein, em 1956 acrescentou um elemento ativo biológico para seus cremes, com o composto GAM, que conservava os tecidos. A partir daí, todo cosmético passa a ter propriedades regeneradoras em sua fórmula. Foi nessa época que surgiu o colágeno como princípio ativo e as tão procuradas linhas antienvelhecimento. Ao lançar em 1968 a Hydra Dior, uma linha de maquiagens e de tratamento, a Christian Dior deu um salto na sua presença no mercado. Em 1983, surgiram os produtos com lipossomas, microcápsulas que previnem o envelhecimento. A Lancôme lançou o Niosôme e a Dior o Capture. Foi a partir de 1990 que a Avon e La Prairie lançaram peelings à base de ácidos de frutas e, logo em seguida, entrou em moda a vitamina C e o retinol. Em 1991, a Jacques Curtin lançou os cosméticos antipoluição, que viraram mania. De lá para cá, a cada dia os cosméticos estão sendo mais aprimorados (LUCIA, 2010).

No momento atual, as pesquisas avançam na direção da manipulação genética para melhorar a estética. A biotecnologia é a ciência que engloba a manipulação genética, e é a realidade atual da indústria dos cosméticos. Pode ser definida como sendo a manipulação de seres vivos ou parte destes para produzir bens e serviços, englobando tecnologias de diversos níveis, desde a fermentação, utilizada na produção de alimentos e bebidas até a manipulação genética, que resultou dos recentes avanços científicos no campo da biologia molecular. Existe, portanto, uma clara distinção entre atividades que envolvem antigas e modernas biotecnologias. A manipulação genética das plantas já tem mostrado impactos em outros setores produtivos, como na indústria química e farmacêutica, com a possibilidade, a partir de plantas geneticamente modificadas, de produzir fitoterápicos ou ainda desenvolver vegetais biorreatores assim como manipulação de cosméticos com alta compatibilidade com o organismo humano reduzindo reações alérgicas. Os cosméticos que são responsáveis por movimentar bilhões de dólares no mercado mundial (FIGUEIREDO, PENTEADO, MEDEIROS, 2006).

Segundo a Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2005, p.4), cosméticos são definidos como:

“Preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado.”

As emulsões são dispersões de água-em-óleo, óleo-em-água, que possuem duas fases não miscíveis entre si, uma fase aquosa ou hidrossolúvel e uma fase oleosa ou lipossolúvel, o que caracteriza a função dessa forma farmacêutica em veicular os mais variados tipos de princípios ativos sejam eles lipossolúveis ou hidrossolúveis. Os cremes são formas farmacêuticas semissólidas que estão enquadrado nas emulsões (cremes, loções e leites) e tem função de veicular diversos tipos de princípios ativos de uso tópico. Esses devem apresentar alguns requisitos primordiais para serem enquadrados nos padrões de qualidade e para que a atividade de suas funções sejam percebidas, como: proteger a pele contra agressões climáticas, não promover oclusão intensa da pele, ter pH neutro, fácil espalhabilidade e promover emoliência (HERNANDES e MARCIER-FRESNEL, 1999; GOMES e DAMAZIO, 2009).

Sabe-se que o uso de cremes hidratantes de diversos tipos é amplamente usado na população geral, afim de manter a integridade física e química da pele, esses tem a propriedade de aumentar a quantidade de água na pele ou de diminuir a sua evaporação, esses dois mecanismos são os responsáveis por manterem a pele hidratada. A adição dos mais variados princípios ativos nas formulações de cremes é realizada afim de doar a esse veículo, o creme, uma melhor capacidade de hidratação, emoliência e umectação, que se deseja alcançar com a formulação (THOMPSON, 2006; RIBEIRO, 2010).

### **3.3 Conservantes utilizados em produtos farmacêuticos**

Conservantes são substâncias químicas também conhecidas como preservantes, cuja função é inibir o crescimento de microrganismos no produto, conservando-o livre de deteriorações causadas por bactérias, fungos e leveduras. Eles podem ter atividade bacteriostática e/ou fungistática. “Não é função do conservante compensar más práticas de fabricação”. Isto pode, inclusive, gerar microrganismos resistentes, porém mesmo que o fabricante possa oferecer um produto isento de contaminações, o próprio consumidor

inadvertidamente pode adicionar uma certa carga microbiana durante o seu uso (HIR, 1997; PRISTA et al, 2006).

Os conservantes devem respeitar quatro regras básicas e fundamentais, que são: não interagir com o princípio ativo, ter ação antimicrobiana, não alterar o gosto, cor, sabor da formulação e não provocar reações de hipersensibilidade. Segundo Prista e colaboradores (2006), um bom conservante além das qualidades já mencionadas, deve possuir também as seguintes: continuidade de ação; mesmo que o produto contamine-se durante a produção, envasamento, embalagem ou uso, tendo passado por um processo de autoclavagem ou outro mais drástico, assim como as condições de processamento, volte a ser estéril; ação rápida, se a formulação for contaminada, que a mesma se reesterilize num breve espaço de tempo, como uma hora; atoxicidade, não provocando reações de hipersensibilidade; estabilidade, deve ser quimicamente estável, não alterando o pH e a tonicidade; solubilidade, deve ser de fácil solubilização nos veículos que se fizerem necessários.; inativação, deve ser possível de neutralizar ou atenuar facilmente a sua ação antimicrobiana, quando da necessidade de um ensaio de esterilidade.

Muitas evoluções foram aplicadas nesses produtos, que tendem a evoluir muito mais ainda. Hoje o ápice ou, a grande maioria dos conservantes, concentra-se na classe dos derivados fenólicos, mais precisamente dos ésteres p-hidroxibenzóicos, como os parabenos, consorciando uma ação germicida/germistática. Pode-se dividir os conservantes em quatro grandes grupos, que são: mercuriais, sais de amônio quaternário e outros. São assim denominados, por terem uma origem comum, na sua forma mais simples, que é o fenol ou ácido fênico, pioneiro das substâncias conservantes, utilizado tanto na indústria farmacêutica quanto na indústria de alimentos. Os conservantes fenólicos tiveram uma gradual evolução e, hoje conta-se com uma classe própria destes compostos. Os principais tipos de conservantes são:

- Parabenos: metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sódio;
- Derivados de fenol: fenoxietanol, fenilfenol;
- Álcoois: Propilenoglicol e Clorobutanol;
- Ácidos e sais orgânicos: ácido benzoico, kathon CG, cosmocil CQ;
- Compostos de isotiazolinona: kathon CG (mistura), neolone;
- Doadores de formaldeído: Bronopol, DMDM Hidantoína;
- Formaldeído, glutaraldeído, imidazolidinil ureia, quaternium 15

(PRISTA et al., 2006; THOMPSON, 2006).

### **3.4 Risco potencial aos indivíduos que usam cremes hidratantes contaminados**

As especialidades farmacêuticas não estéreis são um risco potencial à saúde dos indivíduos que as utilizam, pois podem ser fonte de crescimento de microrganismos, podendo ocasionar infecções nos usuários e deterioração antecipada à data de validade do produto, ocasionando um dano monetário a quem os adquire. Pode também ser atribuído aos produtos contaminados o risco de infecção grave a indivíduos imunologicamente comprometidos, recém-nascidos, idosos, diabéticos entre outros grupos expostos a esse tipo de contaminação. Por esse motivo a garantia de qualidade deve ser uma prioridade na manipulação desses produtos, assegurando assim a segurança e saúde do consumidor final. Esses produtos não estéreis devem ser submetidos constantemente a medidas que sejam capazes de evitar a contaminação microbiana pois podem ser precursores de infecções graves por patógenos presentes nesse produto (BRASIL, 2010).

Os cremes podem ser importantes causadores de infecções graves, quando esses cremes não são manipulados com padrões de qualidade microbiológica. No ano de 2006 em Barcelona, na Espanha pacientes hospitalizados se contaminaram com *Burkholderia cepacia* cuja origem foi o uso de creme hidratante contaminado (RODRIGUEZ, 2011).

### **3.5 Controle microbiológico nas farmácias magistrais para produtos não estéreis**

A legislação que prevê os limites máximos de contaminação microbiológica para cosméticos é a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 481, de 23 de setembro de 1999. Com a publicação dessa Resolução tornou-se obrigatória a aplicação de medidas de controle de crescimento microbiológico, que visam os limites aceitáveis de crescimento de microrganismos, permitindo assim que outras legislações como a RDC 67/2007 aplicassem exigências de controle microbiológico às farmácias magistrais, permitiu também que parâmetros mínimos comparassem as boas práticas de manipulação com a realidade apresentada nas farmácias. A legislação regulamentadora de controle de qualidade microbiológica de produtos não estéreis com as exigências acerca de carga microbiana está mostradas a seguir no Quadro 1, sendo que os cremes hidratantes se enquadram no Tipo II.



**Quadro 1 - Limites microbiológicos para cosméticos**

	<b>TIPO DE PRODUTO</b>	<b>LIMITES DE ACEITABILIDADE</b>
Tipo I	- Produtos para uso infantil  - Produtos para área dos olhos  - Produtos que entram em contato com mucosas	a) Contagem de microrganismos mesófilos aeróbios totais, não mais que $10^2$ UFC/g ou mL.  Limite máximo $5 \times 10^2$ UFC/g ou mL  b) Ausência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1g ou mL.  c) Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> em 1g ou mL  d) Ausência de <i>Coliformes totais e fecais</i> em 1g ou mL  e) Ausência de Clostrídios sulfito redutores em 1 g (exclusivamente para talcos).
Tipo II	- Demais produtos susceptíveis à contaminação microbiológica (Creme hidratante).	a) Contagem de microrganismos mesófilos aeróbios totais, não mais que $10^3$ UFC/g ou mL, limite máximo $5 \times 10^3$ UFC/g ou mL;  b) Ausência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1g ou mL;  c) Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> em 1g ou mL;  d) Ausência de <i>Coliformes totais e termotolerantes</i> em 1g ou mL.

Fonte: BRASIL (1999) adaptado.

A Resolução RDC 67 de 2007 trata do Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias e seus Anexos. Essa normativa aponta diretrizes como: obrigatoriedade de qualidade microbiológica máxima da água usada para os processos magistrais, auto inspeção para garantia de qualidade, procedimentos operacionais padrões para todos os processos de manipulação e higienização de materiais e utensílios, bem como a utilização de equipamentos de proteção individual e coletivo para que a qualidade microbiológica

dos produtos magistrais, sejam garantidas e a segurança dos consumidores seja obedecida como determina a lei. As boas práticas de manipulação de cosméticos se fazem imprescindíveis para garantir a integridade microbiológica dos cosméticos como cremes hidratantes, e devem sempre atender a legislação vigente, isso torna os produtos manipulados mais seguros acerca de carga microbiana, assim como, evita a degradação do produto por microrganismos antes do prazo de validade (BRASIL, 2007).

### ***3.5.1 Contagem do número total de microrganismos mesofílicos***

Os mesófilos totais são microrganismos que podem se multiplicar em temperaturas entre 20 °C e 45 °C, porém sua temperatura ótima está entre 30 °C e 40 °C. A presença de microrganismos mesófilos em grande número em produtos não estéreis pode ser indicativa de deficiente qualidade higiênica da matéria-prima devida à aplicação de processo tecnológico inadequado, manipulação higiênica incorreta ou manutenção em condições impróprias (JAY, 2005; PINTO et al., 2010).

É extremamente importante pesquisar microrganismos mesófilos em produtos manipulados pois, esses microrganismos são representados por bactérias do ambiente assim como, nesse tipo de pesquisa a positividade das análises podem revelar a presença também de bactérias e fungos patogênicos, sendo um mecanismo eficaz para testar a qualidade microbiológica dos processos magistrais (PINTO et al, 2010)

A contagem do número total de microrganismos mesofílicos permite determinar o número total de bactérias mesófilas e fungos presentes em produtos e matérias-primas não estéreis e é aplicado para determinar se o produto satisfaz às exigências microbiológicas da legislação vigente. Quando usado para esse propósito, deve-se seguir as indicações dadas pela Farmacopeia Brasileira (2010), incluindo o número de amostras tomadas e interpretação dos resultados. O teste não é aplicado para produtos que contêm microrganismos viáveis como ingrediente ativo, consiste na contagem da população de microrganismos que apresentam crescimento visível em ágar caseína-soja a  $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  em até 3 a 5 dias e em ágar Sabouraud-dextrose a  $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  entre 5 e 7 dias (BRASIL, 2010).

### 3.5.2 Pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa*

As *Pseudomonas* spp. são bactérias que habitam no solo e na água, quando em contato com indivíduos tornam-se patógenos oportunistas. Em indivíduos imunocomprometidos esses microrganismos possuem uma importância consideravelmente séria pois possuem alta capacidade de se adaptar as fontes de nutrientes disponíveis, isso faz com que essa bactéria sobreviva em uma variedade de ambientes. Podem ser encontradas cepas com resistência a muitos antimicrobianos em hospitais. Sua presença é comum em pias, cremes para as mãos e até mesmo algumas soluções de limpeza. A *P. aeruginosa* pode causar choque e hipotensão quando se instala devido a produção de endotoxinas provocados pelo lipopolissacarídeo (Gram-negativas), pode provocar a lesão local do tecido nos pulmões onde, em pacientes com fibrose cística pode piorar o prognóstico da patologia (SCHAECHTER et al., 2002; TRABULSI; ALTERTHUM, 2004)

Com o teste microbiológico para pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* é possível determinar a ausência ou a presença de *Pseudomonas aeruginosa* em produtos e matérias-primas não estéreis e é aplicado para determinar se o produto satisfaz às exigências microbiológicas da legislação vigente. Deve-se realizar a preparação das amostras e pré-incubação. Na pré-incubação usa-se Caldo Caseína-soja (Tryptic Soy Broth - TSB) e após 24 horas de incubação ou crescimento visível de bactérias, é aplicado o teste confirmatório, chamado também de seleção ou subcultura onde usa-se a amostra transferindo-a para placa contendo ágar Cetrimida, incubando a  $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 18 a 72 horas (BRASIL, 2010).

### 3.5.3 Pesquisa de *Staphylococcus aureus*

Embora encontrada com relevante frequência na microbiota normal do corpo humano, o *Staphylococcus aureus* (cocos Gram-positivos) é uma das bactéria patogênicas mais importantes, uma vez que são responsáveis por causar uma gama de infecções que podem ser divididas em três tipos principais: infecções superficiais como abscessos cutâneos e infecções de feridas, infecções sistêmicas como, osteomielite, endocardite, pneumonia, septicemia e os quadros tóxicos como, síndrome do choque tóxico, síndrome

da pele escaldada (doença de Ritter) e intoxicação alimentar (SCHAECHTER et al., 2002; TRABULSI; ALTERTHUM, 2004).

A análise consiste em determinar a ausência ou a presença de *Staphylococcus aureus* em produtos e matérias-primas não estéreis, e é aplicado para determinar se o produto satisfaz às exigências microbiológicas da legislação vigente. Deve-se realizar a preparação das amostras e pré-incubação. Na pré-incubação usa-se Caldo Caseína-soja (TSB) por 24 horas e após crescimento visível de bactérias, é aplicado o teste confirmatório, chamado também de seleção ou subcultura onde usa-se a amostra transferindo-a para placa contendo ágar Manitol salgado, incubando a  $32,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 18 a 72 horas (BRASIL, 2010).

### **3.5.4 Pesquisa de coliformes totais**

Os coliformes são bactérias Gram-negativas, representados pelos gêneros *Escherichia* spp, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Serratia* spp, *Hafnia* spp e *Citrobacter* spp, fermentadores de lactose da família *Enterobacteriaceae*, são utilizados frequentemente como indicadores higiênico-sanitários no controle de qualidade de cosméticos, água e alimentos. As enterobacteriáceas podem causar infecções intestinais e extra-intestinais, sendo que as extra-intestinais podem ser localizadas ou sistêmicas. As infecções localizadas mais frequentes são as das vias urinárias, dos pulmões, do sistema nervoso, da pele e do tecido subcutâneo, ou seja, feridas (SCHAECHTER et al., 2002; TRABULSI; ALTERTHUM, 2004; PINTO et al., 2010).

Sabe-se que, ainda assim, o grupo coliforme não se comporta de maneira uniforme no que diz respeito à especificidade de habitat e tempo de sobrevivência em outros ambientes que não o trato intestinal. As bactérias do grupo coliforme se dividem, em fecais e não fecais (termotolerantes). As do grupo termotolerantes são encontradas no trato intestinal do homem e de mamíferos, sendo incapazes de persistir, por longo tempo, em outros ambientes que não as fezes. O grupo coliforme termotolerantes, por definição, compreende população predominantemente constituída por *Escherichia coli*, muito embora a proporção de *E.coli* não esteja concretamente estabelecida nesse universo (SCHAECHTER et al., 2002; TRABULSI; ALTERTHUM, 2004; PINTO et al., 2010).

Esta metodologia é aplicada com a finalidade de pesquisar coliformes totais e termotolerantes na amostra. Para tal, as amostras são pré-incubadas em caldo TSB por 24

horas, após, são semeadas em meio de cultura específico para bactérias Gram-negativas, ágar MacConkey afim de pesquisar os microrganismos isolados, sendo eles os coliformes totais e termotolerantes (*Escherichia* spp, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Serratia* spp, *Hafnia* spp e *Citrobacter* e outras espécies da família *Enterobacteriaceae*) (BRASIL, 2010; PINTO et al., 2010).

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Escolha da amostra**

A amostra escolhida foi uma formulação de creme base com adição de ureia 2,5%.

Foi adquirida a amostra sem que o fornecedor soubesse que o objetivo da aquisição era a análise, afim de evitar critério de manipulação mais rigoroso que o de costume para os demais clientes.

A amostra foi coletada em três farmácias de manipulação localizadas na cidade de Palmas – TO, sendo que, as são localizadas no centro da cidade.

As amostras foram adquiridas no mesmo dia da análise, evitando assim contaminação dessas amostras, logo após a aquisição, as amostras foram transportadas em veículo automotor, em caixa de isopor contendo bolsas de gelo e encaminhadas ao laboratório de Microbiologia do Complexo Laboratorial do Centro Universitário Luterano de Palmas (Ceulp/Ulbra) para realização da análise microbiológica.

### **4.2 Análise Microbiológica**

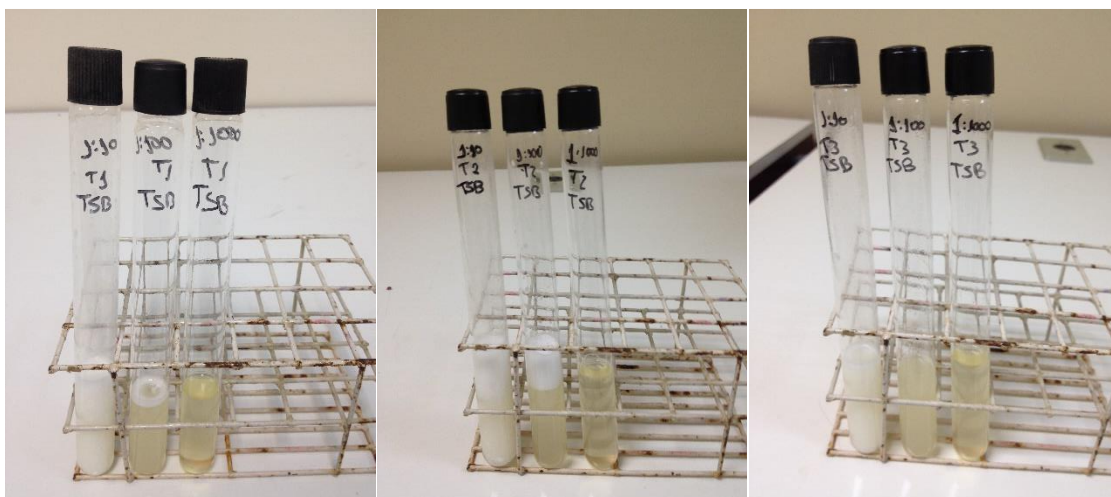
Os testes foram realizados segundo a RDC nº 481, de 23 de setembro de 1999 que estabelece os parâmetros de controle microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. A partir dessa legislação foi designada a metodologia laboratorial assim como os tipos de microrganismos pesquisados na amostra aplicando os métodos descritos na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) com algumas adaptações.

### 4.3 Contagem do número total de microrganismos mesofílicos

#### 4.3.1 Preparo da amostra (Método de superfície)

Inicialmente foi feita a pré-incubação realizando as diluições em caldo de enriquecimento caseína-soja, utilizando 9 mL de caldo caseína-soja e 1 g de amostra, incubou-se por 24 horas. As diluições 1:10, 1:100 e 1:1000 preparadas em cada amostra, estão mostradas na Figura 1.

**Figura 1 – Diluições realizadas nas amostras utilizando caldo caseína-soja**



Adicionou-se à superfície de cada meio de cultura, 0,1 mL da amostra preparada e incubada, todas as diluições foram realizadas em duplicata nas placas de Petri contendo o ágar caseína-soja e Sabouraud-dextrose. Incubou-se as placas contendo ágar caseína-soja a 32 °C por 5 dias e as placas contendo ágar Sabouraud-dextrose a 25 °C por 7 dias para determinação do número de microrganismos aeróbicos totais, bolores e leveduras, respectivamente. Tomou-se a média aritmética das placas de cada meio e calculou-se o número de UFC por grama do produto (BRASIL, 2010).

O cálculo para determinação do número de UFC/g ou mL foi obtido como demonstrado no exemplo da Tabela 1 a seguir:

**Tabela 1 – Exemplo para realização do cálculo de UFC/g ou mL**

Diluições	Nº de Colônias por placa	UFC/g ou mL
1:100	120	1,20 x 10 <sup>4</sup>
1:100	115	1,15 x 10 <sup>4</sup>
1:1000	29	2,90 x 10 <sup>4</sup>
1:1000	10	1,00 x 10 <sup>4</sup>

$$\text{Média} = \frac{1,20+1,15+2,90+1,00}{4} \times 10^4 = 1,56 \times 10^4 \text{ UFC/g ou mL}$$

#### 4.4 Pesquisa de microrganismos patogênicos em produtos magistrais

##### 4.4.1 Preparação das amostras e pré-incubação

Foi preparada a amostra usando a diluição 1:10 de caldo TSB previamente incubado por 24 horas, usando 1 g de cada amostra ser examinado. Utilizou-se 1 g da amostra para 9 mL de Caldo TSB. Essa diluição foi usada também para pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, e coliformes totais e termotolerantes.

##### 4.4.2 Pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa*

Foi semeada uma alçada da diluição 1:10 previamente incubada ágar Cetrimida e incubada a 32 °C por 24 horas afim de pesquisar isoladamente (BRASIL, 2010).



#### ***4.4.3 Pesquisa de Staphylococcus aureus***

Foi semeada uma alçada da diluição 1:10 previamente incubada, em ágar Manitol Salgado e incubada a 32 °C por 24 afim de pesquisar isoladamente *Staphylococcus aureus* (BRASIL, 2010).

#### ***4.4.4 Pesquisa de coliformes totais (Família Enterobacteriaceae)***

Foi semeada uma alçada da diluição 1:10 previamente incubada em Caldo TSB em ágar MacConkey e incubada a 32 °C por 24 afim de pesquisar bactérias Gram-negativas que compõem o grupo dos coliformes totais (Família *Enterobacteriaceae*) (BRASIL, 2010 PINTO et al., 2010 adaptado).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Contagem em placa de mesófilos totais

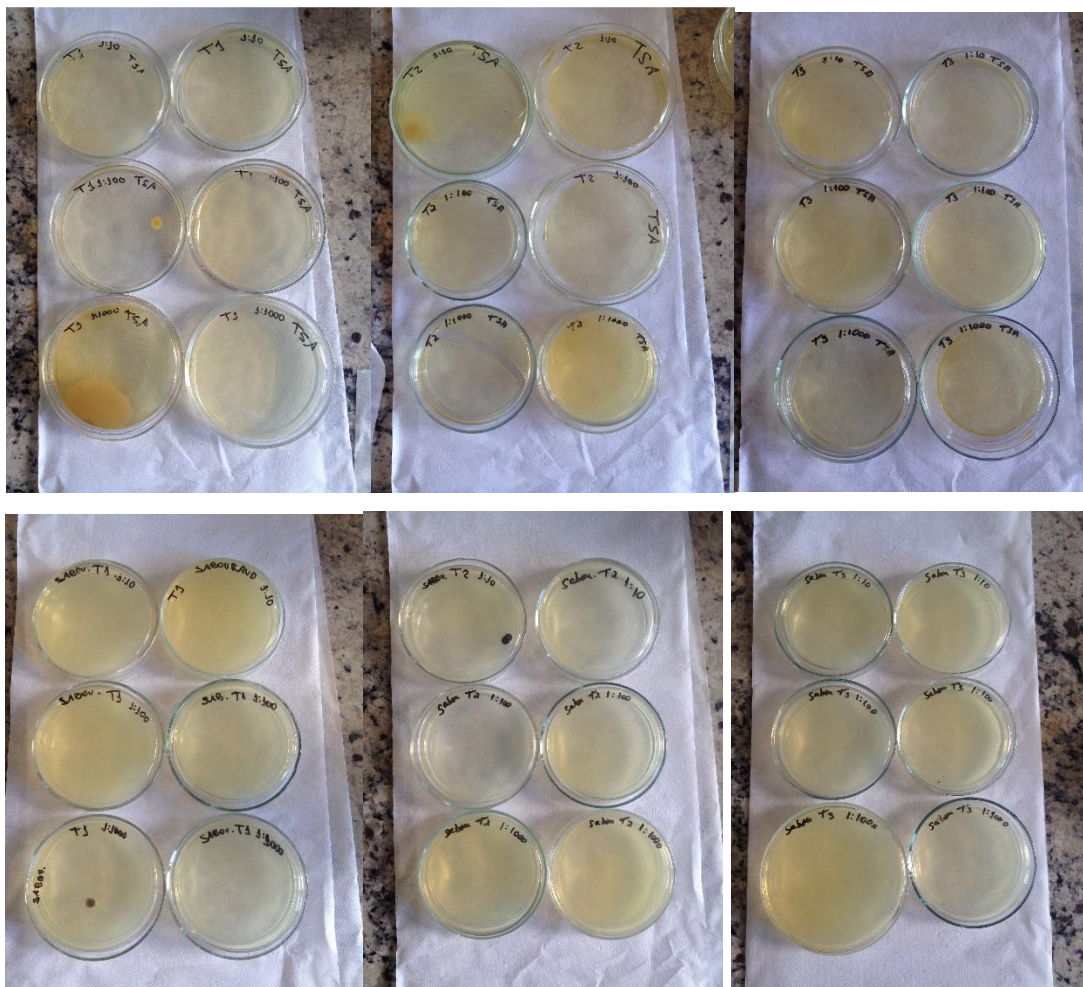
Nesse teste foi detectado nas amostras o crescimento de Unidades Formadoras de Colônia (UFC) por grama do cosmético. No total de 3 amostras analisadas, uma (33,3%) estava com o limite de contaminação acima do permitido pela legislação vigente, pois ultrapassou a contagem de  $10^3$  UFC/g ou mL, que é o permitido pela RDC 481 de 1999, conforme observado no Quadro 2 e na Figura 2.

**Quadro 2 – Contagem em placa de mesófilos totais em UFC/g de cremes hidratantes de três farmácias magistrais de Palmas, TO**

Diluições	Amostra 1 Nº de Colônias e UFC/g correspondente	Amostra 2 Nº de Colônias e UFC/g correspondente	Amostra 3 Nº de Colônias e UFC/g correspondente
i – 1:10	—	$1 = 1,00 \times 10^2$ UFC/g	—
i – 1:10	—	—	—
i – 1:100	$1 = 1,00 \times 10^3$ UFC/g	—	—
i – 1:100	—	—	—
i – 1:1000	$1 = 1,00 \times 10^4$ UFC/g	—	—
i – 1:1000	—	—	—
ii – 1:10	—	$2 = 2,00 \times 10^2$ UFC/g	—
ii – 1:10	—	—	—
ii – 1:100	—	—	—
ii – 1:100	—	—	—
ii – 1:1000	$1 = 1,00 \times 10^4$ UFC/g	—	—
ii – 1:1000	—	—	—
Média das amostras em UFC/g	$1,05 \times 10^4$ UFC/g	$3,00 \times 10^2$ UFC/g	—

UFC/g = Unidades Formadoras de Colônia por grama; — = Não houve crescimento; i = Meio de cultura caseína-soja; ii = Meio de cultura Sabouraud-dextrose.

**Figura 2 – Placas de ágar caseína-soja e Sabouraud-dextrose após o crescimento**



Legenda – Placas com crescimento em ágar Caseína-soja e Sabouraud-dextrose

As contaminações citadas acima podem ter sido ocasionadas pela falta das boas práticas de manipulação. Dentro deste contexto, uma das principais causas que podem ser citadas para justificar o crescimento de mesófilos totais acima do permitido pela Resolução – RDC 481/1999 nas amostras, é a qualidade microbiológica da água, a falha na desinfecção das bancadas e materiais e a falta de paramentação do manipulador, esses fatores podem influenciar diretamente na qualidade do produto final (BARA *et al.*, 2005).

Marques e Moreira (2009) após realizarem análise microbiológica em amostras de filtro solar de 13 farmácias na cidade de Itatinga-MG onde 5 amostras (38,46%) exibiram carga de mesófilos totais superior aos limites estabelecidos pela Resolução RDC-481/1999, concordando com o resultado do presente estudo e demonstrando a importância de manter padrões microbiológicos aceitáveis nas farmácias magistrais.

Em um estudo realizado em Goiânia – GO, Bara e colaboradores (2005) encontraram não-conformidades microbiológicas após analisar 241 amostras obtidas em farmácias magistrais sendo divididas em: matérias-primas (135 amostras), água e formulações farmacêuticas (106 amostras). Das 241 amostras analisadas, 33 estavam em desacordo com a legislação para padrões microbiológicos, das 106 amostras de formulações farmacêuticas, 2,83% estavam em não conformidade o que correspondeu a 3 amostras analisadas.

No ano de 2014, Ikejiri e Ferrarini após analisarem 6 amostras de cremes hidratantes manipulados em farmácias magistrais, encontraram resultados acima dos limites aceitáveis pela legislação para bactérias aeróbias totais, o que foi concluído pelos pesquisadores como algo preocupante e que requer maior atenção e maior rigor no cumprimento das boas práticas de manipulação de cosméticos, no controle microbiológico e no treinamentos dos colaboradores, afim de garantir a qualidade e segurança aos consumidores pelo uso de produtos magistrais.

A adequação aos limites microbiológicos estabelecidos pela Resolução RDC – 481/1999 fazem a adoção das boas práticas de manipulação em farmácias descritos pela Resolução – RDC 67/2007 completamente necessárias e obrigatórias, uma vez que a qualidade da água deve estar completamente assegurada, segundo essa normativa, pois pode ser um veículo muito propício à presença de microrganismos.

Os cuidados referentes à obtenção da água purificada, como limpeza e desinfecção de destiladores, deionizadores e sistemas de osmose reversa devem sempre ser observados levando sempre em consideração que existe grande necessidade de se aplicar controles mais rígidos de armazenamento, sistemas de purificação, cuidados na assepsia e higiene dos recipientes que contaminantes podem estar na água e causar degradação da formulação, perda de estabilidade físico-química dos cremes (MORENO, TOZO e SALGADO, 2011).

No estudo realizado por Santos e colaboradores (2014), foram analisadas 744 amostras de água purificada em 30 farmácias de 16 cidades do estado de São Paulo no período de 2008 a 2011. Constatou que 174 amostras estavam com limites de microrganismos fora dos aceitos pela legislação pois continham microrganismos indesejados pois continham coliformes totais e termotolerantes acima do que preconiza a Resolução RDC – 67/2007 que estabelece ausência para cada 100 mL de água. Isso demonstra o rigor que a qualidade microbiológica da água deve obedecer. As áreas de manipulação devem ser livres de contato com o ar externo para que evite-se que haja

contaminação ambiental proveniente do ar porém, devem conter sistema de ventilação. Deve-se aplicar a farmácia onde a amostra apresentou limite acima treinamentos mais especializados e com maior rigor afim de melhorar as boas práticas de manipulação dos manipuladores.

Adicionalmente às análises para mesófilos totais, é importante realizar-se análises para microrganismos patogênicos descritos abaixo.

## **5.2 Pesquisa de bactérias patogênicas (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*)**

Não houve crescimento de *S. aureus* e *P. aeruginosa* em nenhuma das amostras. Esse resultado mostrou que apesar de uma das amostras ter apresentado um crescimento microbiológico acima do permitido pela lei, não eram bactérias patogênicas como *S. aureus* e *P. aeruginosa*, possivelmente poderiam ser bacilos gram-positivos advindos de contaminação ambiental.

Ikejiri e Ferrarini (2014) após analisarem os produtos manipulados na Farmácia Escola São Camilo (FESC), encontraram em um creme de confei, a presença de *S. aureus* e de *P. aeruginosa* em xarope de guaco manipulado em farmácias magistrais, demonstrando que, os testes para esses microrganismos são de extrema importância para a avaliação microbiológica dos produtos manipulados em farmácias magistrais, uma vez que são bactérias patogênicas e podem gerar processos infecciosos nos consumidores dos produtos contaminados.

## **5.3 Pesquisa de coliformes totais (Família *Enterobacteriaceae*)**

Não houve crescimento de coliformes totais em nenhuma das amostras, esse resultado está em conformidade com o preconizado pela legislação acerca de crescimento de coliformes totais.

Ikejiri e Ferrarini (2014) encontraram além de outros microrganismos, a presença de *Escherichia coli* em amostras de cremes hidratantes para as pernas, o que mostra que deve-se ter um maior comprometimento na manutenção e aplicação das boas práticas de manipulação, no estabelecimento pesquisado, evitar esse tipo de contaminação, pois essas

bactérias não são comuns no ambiente, assim infere-se que ocorreu uma contaminação fecal.

## 6 CONCLUSÃO

Essa pesquisa revelou que as farmácias magistrais do município de Palmas – TO, devem realizar controle de qualidade mais rigoroso em se tratando de contaminação ambiental, pois não houve crescimento de bactéria patogênica, o que mostra que a contaminação pode ter ocorrido no momento da manipulação por bacilos Gram-positivos que são os microrganismos mais comumente encontrado no ambiente.

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, foi possível concluir que 33.3% das amostras apresentaram resultados acima dos limites estabelecidos pela Resolução RDC nº 481/1999 da Anvisa o que caracterizou a reprovação da amostra demonstrando impropriedade ao uso, evidenciando a necessidade de uma maior adequação das boas práticas de manipulação. Essas práticas são imprescindíveis para garantir a segurança e qualidade microbiológica dos produtos magistrais.

Sugere-se que mais estudos de pesquisa posteriores sobre controle microbiológico de cosméticos, com um número amostral maior sejam realizados, proporcionando resultados mais substanciais acerca do controle microbiológico nas farmácias magistrais.

## REFERÊNCIAS

BARA M. T. F.; ANDRADE, F. R. O.; SOUZA, A. A.; ARANTES, M. C. B.; PAULA, J. R. Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 2, n. 2, p.38-44, 2005.

BERTOLLO, G. M. O processo magistral em farmácias do estado do Espírito Santo. **Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós - Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais**, Belo Horizonte: 2008

BONFILIO, R.; EMERICK, G. L.; NETTO JÚNIOR, A.; SALGADO, H. R. N. Farmácia Magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**. v.34, n.3, p.653-664, 2010.

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**; n. 34 (4), p.527-53, 2013.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira: volume 1**. 5. ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 481 de 1999 - Estabelece os parâmetros de controle microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes conforme anexo da resolução. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 1999.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 67 de 2007 - Regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias e seus anexos. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 2007.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 211, de 14 de julho de 2005. Estabelece a Definição e a Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, conforme Anexo I e II desta Resolução e dá outras definições. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 2011.



FIGUEIREDO, L. H. M.; PENTEADO, M. I. O.; MEDEIROS, P. T. Patentes em biotecnologia: Patenteamento em biotecnologia agropecuária: cenário brasileiro. **Biotecnologia: Ciência e Desenvolvimento**, Brasília, n. 36, p.32-39, jun. 2006. Disponível em: <[http://www.biotecnologia.com.br/revista/bio36/patentes\\_36.pdf](http://www.biotecnologia.com.br/revista/bio36/patentes_36.pdf)>. Acesso em: 13 jun. 2015.

GALEMBECK, F.; CSORDAS, Y. Cosméticos: a química da beleza. **Sala de Leitura**. Rio de Janeiro, p. 1-37, jun. 2014. Disponível em: <[http://web.ccead.puc-rio.br/condigital/mvsl/Sala de Leitura/conteudos/SL\\_cosmeticos.pdf](http://web.ccead.puc-rio.br/condigital/mvsl/Sala%20de%20Leitura/conteudos/SL_cosmeticos.pdf)>. Acesso em: 15 jun. 2015.

GOMES, R. K.; DAMAZIO, M. G. **Cosmetologia: descomplicando os princípios ativos**. 3. ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, p.402, 2009.

HERNADEZ, M.; MARCIER-FRESNEL, M. M. **Manual de cosmetologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, p.353, 1999.

IKEJIRI, K. N.; FERRARINI, M. Avaliação microbiológica dos produtos manipulados na farmácia escola do centro universitário São Camilo. II Simpósio de Assistência Farmacêutica do Centro Universitário de São Camilo. **Centro Universitário de São Camilo**. São Paulo, 2014.

JAY, M. J. **Microbiologia de Alimentos**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed. p.711. 2005.

LUCENA, K. L. Qualidade microbiológica de formulações farmacêuticas de uma farmácia magistral no município de João Pessoa-PB. **Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – CCS/UFPB João Pessoa – PB**, n.41, 2014.

LUCIA, Marisa de (Org.). **Como surgiram os cremes hidratantes**. 2010. Disponível em: <<http://www.mlouise.com.br/mlnews/2010/12/como-surgiram-os-cremes-hidratantes/>>. Acesso em: 15 jun. 2015.

MARQUES, M. F.; MOREIRA, M. L. Análises microbiológicas de protetor solar manipulado nas farmácias magistrais do município de Ipatinga, MG. **Revista Brasileira de Farmácia**, Ipatinga, MG, v. 90, n. 2, p.137-143, 2009.

MEDEIROS, A. C. D.; PORTO, K. L.; PAIVA, A. V. R.; PROCÓPIO, J. V. V. Análise de contaminantes microbiológicos em produtos comercializados em farmácia de manipulação. Universidade estadual da Paraíba, Departamento de Farmácia e Biologia. **Rev. Biofar**. Paraíba, 2007.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; PINTO, A. F. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, p.780, 2010.

PRISTA, L. V.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. **Tecnologia farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.1, 2006.

RIBEIRO, C. **Cosmetologia aplicada a dermoestética**. 2. ed. São Paulo: Phamabooks, p.441, 2010.

MORENO, A. H.; TOZO, G. C. G.; SALGADO, H. R. N. Avaliação da qualidade da água purificada em farmácias magistrais da região de São José do Rio Preto, SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, SP, v.32, n.1, p.69-75, set. 2011.

SANTOS, N. V.; MOURA, A. C. S.; BAPTISTA, J. G. D.; FARACHE FILHO, A. Avaliação da qualidade de águas purificadas utilizadas em farmácias de manipulação. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, SP, v.35, n.3, p.419-423, mai. 2014.

SCHAECHTE, M; ENGLEBERG, N. C.; EISENSTEIN, B. I.; MEDOFF, G. **Microbiologia: Mecanismos das Doenças Infecciosas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.642, 2002.

THOMPSON, J. E. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, p.576, 2006.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, p.718, 2004.

TREVISAN, C. A.; MENDA, M. **História dos Cosméticos**. 2011. Disponível em: <<http://www.crq4.org.br/historiadoscosmeticosquimicaviva>>. Acesso em: 15 jun. 2015.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, p.967, 2012.

YAMAMOTO, C. H.; PINTO, T.J. A.; MEURER, V. M.; CARVALHO, A. M.; REZENDE, P. Controle de Qualidade Microbiológico de Produtos Farmacêuticos, Cosméticos e Fitoterápicos Produzidos na Zona da Mata, MG. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA BELO HORIZONTE, 2. 2004, Belo Horizonte. **Anais...** . Belo Horizonte, Mg: Universidade Federal de Juiz de Fora e Universidade de São Paulo, p.1-7, 2004.