

ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DE TRÊS FORMULAÇÕES MAGISTRAIS.

Maila Fernanda da Silva ¹ e Lisiane Lange da Silva ²

RESUMO

O controle da qualidade microbiológico é importantíssimo para avaliação de pontos críticos de contaminação e estabelecer normas, a fim de se obter produtos de excelente qualidade, estabilidade e confiança. É definido como conjuntos de procedimentos que asseguram que ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, até que a qualidade dos mesmos seja garantida. Produtos contaminados podem causar danos à saúde do consumidor, comprometimento do produto final, como degradação da formulação, inativação e oxidação dos componentes. No presente trabalho realizou-se a análise microbiológica de três produtos magistrais produzidos por discentes de uma instituição de pós-graduação, na cidade de Curitiba-PR, a fim de obter-se um resultado sobre a qualidade dos mesmos. Realizou-se a contagem de bactérias e fungos em meios não seletivos e pesquisa de microrganismos patogênicos em meios seletivos. Após realização dos ensaios foram plotados dados em tabelas para possíveis discussões dos resultados encontrados. Onde um dos produtos foi reprovado por não atender as especificações; a qual determina ausência de microrganismos patogênicos, e o mesmo apresentou-se contaminado por *Salmonella sp.*

PALAVRAS-CHAVE

Controle de qualidade; forma farmacêutica; estabilidade farmácia magistral.

MICROBIOLOGICAL ANALYSIS OF THREE MAGISTRAL FORMULAS.

ABSTRACT

The microbiological quality control is important for evaluating critical points of contamination and establish standards in order to obtain products of excellent

quality, stability and confidence. It is defined as sets of procedures that ensure that the necessary and relevant tests are performed and the materials are not released for use until their quality is guaranteed. Contaminated products can cause damage to the health of consumers, damage to the final product, such as degradation of the formulation, inactivation and oxidation of the components. In the present work is the microbiological analysis of three masterful products produced by students from a graduate institution in the city of Curitiba-PR, in order to obtain a result on the quality. We carried out the count of bacteria and fungi in non-selective and research of pathogens on selective media. After the tests were plotted data in tables for discussion of possible results. Where a product has failed for not meeting the specifications, which determines the absence of pathogenic microorganisms, and it had become contaminated with *Salmonella* sp.

KEYWORDS

Quality control; dosage form; stability teaching pharmacy.

INTRODUÇÃO

O controle da qualidade em farmácias magistrais é extremamente importante para produtos acabados e matérias-primas utilizadas no processo de produção, tendo como objetivo garantir a qualidade e segurança do produto final. Controle da qualidade é definido como conjunto de procedimentos que asseguram que ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, até que a qualidade dos mesmos seja garantida ⁽¹⁾.

Os testes da qualidade avaliam as características microbiológicas e físico-químicas de matérias-primas e produtos acabados. Os resultados encontrados devem estar de acordo com especificações farmacopeicas, legislações vigentes e artigos científicos ⁽¹⁾.

Buscando estabelecer rígidos parâmetros da qualidade em todas as etapas de fabricação dos produtos manipulados, a Agência Nacional de

Vigilância Sanitária (ANVISA), determina que seja cumprida a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 67, de 8 de outubro de 2007; a qual dispõe sobre as boas práticas de manipulação das preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia ⁽²⁾.

As contaminações dos produtos manipulados causam alterações dos requisitos técnicos como as características sensoriais, degradação de componentes da formulação, alterações físicas e da aparência do produto ⁽³⁾. Dessa forma os tornam impróprios para o uso devido à perda da eficácia e segurança, podendo até mesmo causar danos à saúde dependendo do tipo do microrganismo presente, da via de administração utilizada e do estado de saúde do usuário do produto ⁽⁴⁾.

Os produtos manipulados em farmácias magistrais são classificados como produtos não estéreis. Para essa classificação admite-se a presença de carga microbiana, cujo objetivo é a quantificação e análise das bactérias viáveis, comprovando ausência de microrganismos patogênicos ⁽⁵⁾. A determinação dos microrganismos patogênicos varia de acordo com a via de administração do produto (nasal, oral, tópico e via respiratória) ⁽⁶⁾.

Através da RDC Nº 481, de 23 de setembro de 1999, a ANVISA determina os valores permitidos de microrganismos não patogênicos, e determina ausência dos microrganismos patogênicos em produtos não estéreis. Além do cumprimento das boas práticas de manipulação ⁽⁷⁾.

A resolução acima citada estabelece que produtos do tipo I, denominados como produtos de uso infantil; produtos para área dos olhos e que entram em contato com mucosas, tenham os seguintes limites de aceitabilidade na contagem de microrganismos:

- a) Contagem de microrganismos mesófilos totais aeróbios, não mais que 10^2 UFC/g ou mL.
- b) Ausência de *Pseudomonas aeruginosa* em 1g ou mL;
- c) Ausência de *Staphylococcus aureus* em 1g ou 1 mL;
- d) Ausência de coliformes totais e fecais em 1g ou 1 mL;
- e) Ausência de Clostrídios sulfitos redutores em 1g (exclusivamente para talcos).

Produtos classificados como do tipo II, denominados como demais produtos cosméticos susceptíveis a contaminação microbiológica apresentem os seguintes limites de aceitabilidade:

a) Contagem de microrganismos mesófilos totais aeróbios, não mais que 10^3 UFC/g ou mL;

Limite máximo: 5×10^3 UFC/g ou mL.

b) Ausência de *Pseudomonas aeruginosa* em 1g ou mL;

c) Ausência de *Staphylococcus aureus* em 1g ou 1 mL;

d) Ausência de coliformes totais e fecais em 1g ou 1 mL;

e) Ausência de Clostrídios sulfitos redutores em 1g (exclusivamente para talcos) ⁽⁷⁾.

De acordo com os inúmeros artigos relacionados a farmácias de manipulação, acredita-se que as principais causas da contaminação microbiológica sejam as seguintes: a água que é utilizada tanto no processo de fabricação como na lavagem dos materiais e na limpeza de ambientes da sala de produção; a matéria-prima levando em consideração o prazo de validade e sua origem como natural ou sintética, pois matérias primas de origem natural favorecem o desenvolvimento dos microrganismos devido à capacidade de reter água. Acredita-se que a higiene do manipulador, como lavagem adequada das mãos, uniforme e não adequação as boas práticas de fabricação também estejam relacionados à contaminação.

De acordo com Rebello (2001), a água é a principal matéria-prima das indústrias farmacêuticas e das farmácias magistrais: alopática e homeopática. Portanto, é importante controlar a qualidade da água do processo, seja do ponto de vista químico e físico e microbiológico ⁽⁸⁾.

Na análise microbiológica da água deve-se determinar a carga total microbiana, bem como a determinação das espécies contaminantes. Os valores determinados para a água utilizada no processo é de 100UFC/g para microrganismos totais aeróbios, com ausência de *Pseudomonas aeruginosa* e coliformes totais e fecais em 100 mL ⁽⁸⁾.

O shampoo de cetoconazol é uma forma farmacêutica muito utilizada devido às características do ativo como a ação de agente antimicótico e antifúngico de amplo espectro, ativo contra *Cândida*, *Cryptococcus*, *malassezia*, *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophytum*, entre outros. A concentração utilizada em shampoos varia de 1 a 2 % ⁽⁹⁾.

Seu mecanismo de ação está associado em danificar a membrana dos fungos, através da inibição da esterol 14- α -desmetilase, alterando a síntese do

ergosterol presente na membrana dos fungos. Impedindo assim a formação da caspa, que origina através do acúmulo de gordura e células do tecido onde o fungo *Malassezia furfur*, transforma essas substâncias em ácidos graxos livres levando a formação de escamas, denominadas como caspa ⁽¹⁰⁾.

A dermatite seborréica é causada pelo mesmo fungo, quando ocorre produção excessiva de sebo pelas glândulas sebáceas localizadas no couro local ⁽¹¹⁾.

O fármaco peróxido de benzoíla está em uso desde 1930, sendo utilizado até hoje como um dos principais medicamentos bactericidas no tratamento da acne. É uma substância com atividade anti-acnéica, frequentemente utilizada em veículos para aplicação tópica dermatológica ⁽¹²⁾.

As formulações com peróxido de benzoíla estão indicadas no tratamento de todas as formas ligeiras e moderadas de acne vulgar ⁽¹³⁾.

Utilizado principalmente na forma de géis, nas concentrações de 2 a 10 %. Apresenta ação bactericida, por liberar oxigênio gradualmente, principalmente contra bactérias anaeróbicas ou microaerofílicas. Supõe-se que atue também reduzindo as enzimas bacterianas, do tipo lipase, que são responsáveis pela formação de ácidos graxos livres, irritantes. Também tem ação querolítica e antiseborréica ⁽⁹⁾. Atuando como esfoliante, devido ao desprendimento (peeling) da camada mais superficial da pele ⁽¹¹⁾.

A fluocinolona é um derivado de glicocorticóide usado topicamente no tratamento de vários transtornos dérmicos. Geralmente é empregada como creme, gel, loção ou pomada. Também tem sido usada topicamente no tratamento de olhos e orelhas inflamadas e transtornos nasais. ⁽¹⁴⁾

De acordo com a concentração utilizada classifica-se sua potência, onde 0,2 % é classificada como extremamente potente 0,025 % potente e de potência intermediária 0,01 % ⁽⁹⁾.

MATERIAIS E MÉTODOS

1. Amostras

As formas farmacêuticas foram produzidas por alunos discentes de uma instituição de pós graduação, na cidade de Curitiba- Paraná. A escolha dos produtos procedeu-se após uma pesquisa dos produtos manipulados mais utilizados nos estados de Paraná e Santa Catarina.

As análises das formas farmacêuticas foram realizadas nas dependências do Laboratório de Química Farmacêutica e Microbiologia das Faculdades Integradas do Brasil (Unibrasil).

Analisou-se as amostras de shampoo de cetoconazol 2 %, gel peróxido de benzoíla 2 % e solução nasal de fluocinolona 0, 025 %. Para cada uma das amostras realizou-se o procedimento de acordo com a forma farmacêutica, conforme descrito abaixo.

2. MANUSEIO E PREPARO DAS AMOSTRAS

Primeiramente as embalagens foram desinfetadas com álcool 70 % e de acordo com a forma farmacêutica procedeu-se de forma diferente a amostragem do material. O procedimento descrito foi utilizado para pesquisa de bactérias e fungos, utilizando-se os respectivos meios de cultura: BHI para pesquisa de bactérias e ágar sabouraud-dextrose para pesquisa de fungos.

3.1 Gel peróxido de benzoíla: eliminou-se a camada superficial, homogeneizando o restante do conteúdo. Após a homogeneização pesou-se 10 g do material e transferiu-se para 90 mL de solução tampão fosfato estéril pH 7,2, em seguida adicionou-se a solução inativante do conservante, neste caso polissorbato 80 (Tween 80[®]). Agitou-se a diluição até completa dissolução e ajustou-se o pH, (diluição 1:10). Transferiu-se 1 mL desta diluição, para 9 mL de água destilada (diluição 1:100), novamente transferiu-se 1 mL da diluição anterior para 9 mL de água destilada (diluição 1:1000), e a partir da diluição anterior transferiu-se 1 mL para 9 mL de água destilada (diluição 1:10000).

3.2 Shampoo de cetoconazol: desprezou-se a primeira alíquota do material, homogeneizou-se o restante do conteúdo, e após a homogeneização

pesou-se 10 g do material em recipiente identificado e adicionou-se 90 mL de solução tampão fosfato pH 7,2 e inativante do conservante (Tween 80®). Agitou-se até dissolução e ajustou-se o pH (diluição 1:10). Transferiu-se 1 mL desta diluição, para 9 mL de água destilada (diluição 1:100), a partir da diluição anterior transferiu-se 1 mL para 9 mL de água destilada (diluição 1:1000), novamente a partir da diluição anterior transferiu-se 1 mL para 9 mL de água destilada (diluição 1:10000).

3.3 Solução nasal de fluocinolona: homogeneizou-se o frasco e com auxílio de uma pipeta estéril, transferiu-se 10 mL para recipiente volumétrico identificado, adicionou-se 90 mL de solução tampão e solução inativante (cisteína 0,1 %), agitou-se até dissolução e ajustou-se o pH (diluição 1:10). Transferiu-se 1 mL desta diluição, para 9 mL de água destilada (diluição 1:100), novamente transferiu-se 1 mL da diluição anterior para 9 mL de água destilada (diluição 1:1000), a partir da última diluição transferiu-se 1 mL para 9 mL de água destilada (diluição 1:10000) ⁽⁶⁾.

Após as diluições Com auxílio de uma alça de níquel cromo, semeou-se as diluições através de estriamento em superfície no meio ágar sabouraud-dextrose, fez-se o controle negativo. As placas foram incubadas a 25° C durante 7 dias para pesquisa de fungos. Também realizou-se o estriamento em superfície no meio BHI para pesquisa de bactérias, incubou-se as placas por 24 h a temperatura de 35° C, após isso verificou-se o crescimento microbiano ⁽⁶⁾.

3. PESQUISA DE PATÓGENOS

Para pesquisa de patógenos utilizou-se meios de cultura seletivos: o meio Ágar Cetrimida para a pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa*, o meio Ágar Manitol para pesquisa de *Staphylococcus aureus*, o meio Ágar Verde-brilhante para pesquisa de *Salmonella sp.* e o meio ágar Mac Conkey para pesquisa de *Escherichia coli*.

4.1 MANUSEIO E PREPARO DAS AMOSTRAS

4.1.1 Gel peróxido de benzoíla: transferiu-se 1g do material para tubo de ensaio, no qual adicionou-se 9 mL de tampão fosfato pH 7,2 e solução inativante (polissorbatato 80) em seguida agitou-se até dissolução.

4.1.2 Shampoo de cetoconazol: pesou-se 1g do shampoo e transferiu-se para tubo de ensaio, no qual adicionou-se 9 mL de tampão fosfato

pH 7,2 e o inativante do conservante (polissorbato 80). Em seguida agitou-se até dissolução.

4.1.3 Solução nasal de fluocinolona: pipetou-se 1 mL da solução para tubo de ensaio e adicionou-se 9 mL de tampão fosfato e solução inativante (cisteína 0,1 %). Agitou-se o tubo para completa dissolução.

Todas as diluições mãe foram semeadas através de estriamento em superfícies nos meio de cultura seletivos acima citados, realizou-se o controle negativo em todas as placas. O controle positivo foi realizado no meio Mac Conkey com cepas de *E. coli*.

Incubou-se as placas em estufa por 48 horas a temperatura de 35° C de acordo com especificações da Farmacopéia Brasileira, 1988. Após o tempo decorrido da incubação, observou-se o crescimento microbiano.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a contagem geral de microrganismos, utilizou-se o meio BHI para pesquisa de bactérias e Ágar Saubourad-dextrose para pesquisa de fungos e leveduras, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1: contagem total de microrganismos e fungos

DILUIÇÕES	Shampoo cetozonazol		Gel peróxido benzoíla		Solução Fluocinolona	
	Meio BHI (UFC)	Saubourad (UFC)	Meio BHI (UFC)	Saubourad (UFC)	Meio BHI (UFC)	Saubourad (UFC)
10^{-1}	250	1	15	2	6	2
10^{-2}	210	1	5	0	2	2
10^{-3}	150	0	2	0	2	0
10^{-4}	78	0	0	0	0	0

O meio BHI é um meio não seletivo, nutritivo utilizado para enriquecimento ou manutenção de bactérias ⁽¹⁷⁾. As placas apresentaram baixo crescimento de colônias, não ultrapassando limites permitidos pela farmacopéia brasileira, 4ª ed; 1988, a qual determina limites máximo de 300/UFC de bactérias não patogênicas para produtos não estéreis. Para pesquisa das colônias que se desenvolveram, realizou-se o cultivo em meios seletivos para crescimento.

Houve baixo crescimento de fungos no cultivo das amostras em meio Saubourad, respeitando os limites estipulados pela Farmacopéia Brasileira 4ª; 1988, que determina limite máximo de 100/UFC por placa.

Para a pesquisa de patógenos utilizou-se meios diferenciais conforme descrito nas tabelas abaixo:

Tabela 2: pesquisa de patógenos no shampoo de cetozonazol

PESQUISA DE PATÓGENOS SHAMPOO DE CETOCONAZOL	
MEIO MAC CONKEY	5 colônias
MEIO ÀGAR CETRIMIDA	Ausência de crescimento
MEIO ÀGAR MANITOL	Ausência de crescimento
MEIO ÀGAR VERDE BRILHANTE	8 colônias

Tabela 3: pesquisa de patógenos no gel peróxido de benzoíla

PESQUISA DE PATÓGENOS GEL PERÓXIDO DE BENZOÍLA	
MEIO MAC CONKEY	Ausência de crescimento
MEIO ÀGAR CETRIMIDA	Ausência de crescimento
MEIO ÀGAR MANITOL	Ausência de crescimento
MEIO ÀGAR VERDE BRILHANTE	Ausência de crescimento

Tabela 4: pesquisa de patógenos na solução nasal de fluocinolona

PESQUISA DE PATÓGENOS SOLUÇÃO DE FLUOCINOLONA	
MEIO MAC CONKEY	Ausência de crescimento
MEIO ÀGAR CETRIMIDA	Ausência de crescimento
MEIO ÀGAR MANITOL	Ausência de crescimento
MEIO ÀGAR VERDE BRILHANTE	Ausência de crescimento

Em relação à pesquisa de microrganismos patogênicos a amostra do shampoo de cetoconazol apresentou-se contaminada com *Salmonella sp.* Como teste confirmatório realizou-se a coloração de gram, o qual apresentou bacilos gram negativos.

A *Salmonella sp.* é um microrganismo entérico, classificado como bacilo gram negativo pertencente à família *Enterobacteriaceae*. Pode sobreviver em águas poluídas e fezes. Portanto a transmissão se dá a partir de água contaminada, alimentos e demais produtos ingeridos. A principal via de transmissão da *Salmonella* é oral-fecal, por se tratar de um produto de uso externo não há riscos maiores de contaminações desde que o usuário não apresente a pele danificada e o shampoo não entre em contato com mucosas.⁽¹⁹⁾

No caso da contaminação dos produtos manipulados, a mesma pode ser oriunda da água utilizada no processo da manipulação, ou por não haver correta higienização das mãos do manipulador após utilização de sanitários.

A infecção por *Salmonella* em humanos pode ocasionar enterite, gastroenterite e febre. Sendo que o sinal clínico mais comum é a gastroenterite com náusea, vômito e diarreia com ou sem febre⁽¹⁹⁾.

As amostras de gel peróxido de benzoíla e solução nasal de fluocinolona não apresentaram crescimento de microrganismos patogênicos, o que garante

a qualidade do produto acabado com relação à manipulação e água utilizada, não possibilitando riscos a saúde do consumidor.

CONCLUSÃO

O controle da qualidade microbiológico avalia pontos críticos de contaminação e estabelece normas de controle, a fim de obter produtos de excelente qualidade.

Apenas uma das amostras analisadas que foi o shampoo de cetoconazol encontrava-se fora dos padrões estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira, 4^a ed; 1988. A amostra apresentou-se contaminada por *Salmonella sp.*

Devido à contaminação pode haver comprometimento do produto final, como degradação da formulação, inativação e oxidação dos componentes e até mesmo causar danos à saúde do consumidor.

Pode-se determinar que as bactérias que se desenvolveram em meio não seletivo (BHI) provavelmente são provenientes do ar, ou de alguma contaminação cruzada. Demonstrando que o sistema conservante utilizado foi eficiente e adequado, impedindo assim o desenvolvimento de microrganismos patogênicos e crescimento de microrganismos viáveis dentro de limites permitidos. Além do cumprimento das boas práticas de fabricação estabelecidas pela ANVISA.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **GUIA DE CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS COSMÉTICOS – UMA ABORDAGEM SOBRE**

- OS ENSAIOS FÍSICOS E QUÍMICOS. 2ª edição, revista – Brasília: Anvisa. p. 20 a 26, 2008.
2. BRASIL. Resolução nº 67 de 8 outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/resolucao67_08_10_07.pdf> Acesso em: 30/11/2010.
 3. Congresso Brasileiro de Extensão Universitária, 2, 2004, Belo Horizonte. Anais **CONTROLE DE QUALIDADE MICROBIOLÓGICO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS, COSMÉTICOS E FITOTERÁPICOS PRODUZIDOS NA ZONA DA MATA, MG.** Belo Horizonte: UFJF, USP. p 1 a 7, 2004.
 4. Bazzo, G. C; Pezzini, B. R; Zétola, M; Nunes, G. C; Peters, E. **A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DE MATÉRIAS-PRIMAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS.** Disponível em: <<http://images.professorcristiano.multiply.multiplycontent.com/attachment/0/SCyj5AoKCmgAADrcgbo1/artigoavalia%20o59ok.doc?nmid=96234578>>. Acesso em 12/11/2010.
 5. 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.** Dissertação: Departamento de Farmácia e Biologia, Disponível em: <http://eduep.uepb.edu.br/biofar/n1v1/n1v1_analise_de_contaminantes.html>. Acesso em: 30/11/2010.
 6. FARMACOPÉIA Brasileira 4. ed. Parte II. 4º Fascículo. São Paulo: Atheneu, p. 145, 2005.
 7. BRASIL. Resolução nº. 481, de 23 de setembro de 1999. Define os limites permitidos de carga microbiana para produtos de higiene pessoal, cosméticos e

perfumes. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1999/res0481_23_09_1999r.ep.html. Acesso em: 22/09/2010.

8. Marques, M, F; Moreira, M, L. **ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS DE PROTETOR SOLAR MANIPULADO NAS FARMÁCIAS MAGISTRAIS DO MUNICÍPIO DE IPATINGA/MG**. Revista Brasileira de Farmácia, Minas Gerais, v. 90, n. 2, 137-143, 2009.
9. BATISTUZZO, J. A de; ITAYA, M; ETO, Y. **FORMULÁRIO MÉDICO FARMACÊUTICO**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks. 2006 p, 484, 584, 525.
10. Staub, I. *et al.* **DETERMINAÇÃO DA SEGURANÇA BIOLÓGICA DO XAMPU DE CETOCONAZOL: TESTE DE IRRITAÇÃO OCULAR E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE CITOTOXICIDADE *in vitro***. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, n. 2, p 301-307, 2007.
11. FINKEL, R; PRAY, W. S. **GUIA DE DISPENSAÇÃO DE PRODUTOS TERAPÊUTICOS QUE NÃO EXIGEM PRESCRIÇÃO**. Porto Alegre: Artmed. 2007 p. 479-481.
12. PEROXIDO DE BENZOÍLA: granulado. São Paulo: EMBRAFARMA/ Pharmaceutical Expertise. Disponível em: <http://www.embrafarma.com.br/v2/admin/lib/file/doc/smcms/produtos/arquivo/Peroxido%20de%20Benzoila.pdf>.> Acesso em: 17/09/2010.
13. TOSCANO, C; CAMPOS, R; BICA, A; FARINHA, A. R. **DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM SISTEMA DE AVALIAÇÃO DA LIBERAÇÃO *in vitro* DO PERÓXIDO DE BENZOÍLA VEÍCULADO EM GÉIS**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. vol. 37, n. 3, set./dez, p 341-346, 2001.

14. FARMÁCIA VIVANCE. Disponível em: URL: <<http://www.farmaciavivance.com.br/literaturas/fluocinolona.pdf>>. Acesso em: 22/09/2010.
15. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE COSMETOLOGIA. **Guia ABC de Microbiologia**. 3 ed. São Paulo, p. 29-55, 2008.
16. Probac do Brasil.. **AGAR BHI/AGAR BHI**. São Paulo (SP): Produtos Bacteriológicos Ltda. Disponível em: URL: <<http://www.probac.com.br/bulas/bula-bhi.pdf>>. Acesso em: 07/04/2011.
17. Bessa, M. C. **Caracterização fenotípica e genotípica de amostras de *Salmonella entérica* sorovar Typhimurium isoladas em suínos no Rio Grande do Sul**. Disponível em: URL: <<http://hdl.handle.net/10183/6269>>. Acessado em 18/04/2011.