



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

TAÍSA NAIRA JESUS LIMBERGER

**UMA ABORDAGEM SOBRE A HIDROQUINONA NO
TRATAMENTO DE HIPERPIGMENTAÇÃO**

ARIQUEMES - RO

2015

Táisa Naiara Jesus Limberger

**UMA ABORDAGEM SOBRE A HIDROQUINONA NO
TRATAMENTO DE HIPERPIGMENTAÇÃO**

Monografia apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente- FAEMA como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Profº Orientador: Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior

Ariquemes - RO

2015

Táisa Naiara Jesus Limberger

**UMA ABORDAGEM SOBRE A HIDROQUINONA NO
TRATAMENTO DE HIPERPIGMENTAÇÃO**

Monografia apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente- FAEMA como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Orientador: Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior- FAEMA
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof. Ms. Filomena Maria Minetto Brondani- FAEMA
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof. Esp. Jucélia da Silva Nunes- FAEMA
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Ariquemes, 20 de novembro de 2015.

Ao meu esposo, companheiro e amigo, que tanto amo,
João Alves Neto pelo seu amor, carinho, que soube
me acalmar em alguns momentos de angústia,
pela ajuda em várias etapas dessa caminhada,
me apoiando e me dando forças sempre
Dedico.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por estar sempre ao meu lado me amparando no momento de angústias, me proporcionando a coragem por sempre guiar meus passos, abençoar e me dar forças para alcançar mais este objetivo.

Ao meu esposo João, pelo seu amor, carinho, compreensão e apoio nesta caminhada, me apoiando e me dando forças sempre.

Agradeço a minha família, pais Alcio e Ilma, e minha irmã Tainara, pelo incentivo, atenção e carinho em todos os momentos da minha vida.

Ao meu orientador Nelson agradeço pelo suporte, atenção ao decorrer desse trabalho.

A todos os professores do curso, que foram importantes na minha vida acadêmica.

Aos meus colegas, pela amizade e companheirismo.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

Hidroquinona (HQ) é um composto orgânico aromático, um difenol, e um agente despigmentante utilizado topicamente no tratamento de hiperpigmentação da pele. Atua nas células produtoras de melanina, bloqueando a produção e aumentando a degradação dos melanossomos. Também bloqueia a ação da enzima tirosinase, que tem participação na formação da melanina. A HQ é a substância ativa mais prescrita pelos médicos dermatologistas para tratar manchas na pele. Este estudo teve como objetivo discorrer sobre a hidroquinona. Através da busca eletrônica nos como: *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Google acadêmico, e outros no ambiente virtual. Contudo, esta substância sofre oxidação facilmente quando em presença de luz, umidade e ar, sendo difícil sua estabilidade nas formulações. Na tentativa de retardar o processo de oxidativo, são utilizados na preparação agentes antioxidantes nas formulações, ou seja, substâncias que reagem retardando esse processo e evitando o escurecimento e a perda da ação da HQ.

Palavras-chave: Hidroquinona, Estabilidade da hidroquinona, Manipulação da hidroquinona, Hiperpigmentação.

ABSTRACT

Hydroquinone is an aromatic organic compound is a diphenol, is a depigmenting agent is used topically for treating skin hyperpigmentation. It acts on melanin-producing cells by blocking the production and increasing the degradation of melanosomes. It also blocks the action of the enzyme tyrosinase, that participates in the formation of melanin. Hydroquinone is the most active substance prescribed by dermatologists to treat skin blemishes. This study aimed to discuss the hydroquinone. The electronic search in databases such as: Scientific Electronic Library Online (SCIELO) Site of the National Health Surveillance Agency (ANVISA), Virtual Health Library (VHL) and Google Scholar, and others in the virtual environment. However, this substance easily undergoes oxidation when in the presence of light, moisture and air, it is difficult to stability in the formulations. In an attempt to retard the oxidative process, they are used in preparing the formulations antioxidants, or substances that react slowing the process and avoiding browning and loss of hydroquinone action.

Keywords: Hydroquinone, Estabilizada of hydroquinone, Hydroquinone manipulation, Hiperpigmentação.

LISTA DE ABREVIATURAS DE SILABAS

ANVISA	Agência Nacional De Vigilância Sanitária
BHT	Hidroxibutiltolueno
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
EDTA-Na ₂	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético Dissódico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOPA	Dihidroxifenilalanina
HQ	Hidroquinona
Ph	Potencial De Hidrogenio
RNA	Ácido Ribonucleico
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
UVA	Radiação Ultravioleta
%	Porcentagem
°C	Grau Celsius

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3. METODOLOGIA	13
4. REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 GENERALIDADE DA HIDROQUINONA	14
4.2 PROPRIEDADES FÍSICO- QUÍMICAS DA HIDROQUINONA	15
4.3 HIPERPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA TRATADA COM HIDROQUINONA.....	15
4.4 MECANISMOS DE AÇÃO DA HIDROQUINONA.....	17
4.5 RELEVÂNCIAS NA MANIPULAÇÃO DA HIDROQUINONA	18
4.6 FARMACOTÉCNICA DA HIDROQUINONA.....	19
4.7 ESTABILIDADES DA HIDROQUINONA	19
4.8 IMPORTÂNCIA DE SE UTILIZAR ANTIOXIDANTES NA FORMULAÇÃO DE HIDROQUINONA	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	223

INTRODUÇÃO

A hidroquinona (HQ) é o agente despigmentante mais utilizado para o tratamento de hiperpigmentações cutâneas. Entretanto, esta substância sofre oxidação facilmente quando em presença de luz, umidade e ar, sendo necessário o uso de agente antioxidante para proteger a formulação. (FRASSON; CANSSI, 2008).

A HQ é amplamente manipulada em farmácias magistrais principalmente nas formas farmacêuticas de cremes e os géis. (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013).

O processo de despigmentação não é imediato, uma vez que a HQ interfere principalmente na produção de melanina, através da inibição da atividade da tirosinase e, de forma mais lenta, causa modificações nas estruturas das membranas das organelas nos melanócitos, acelerando a degradação de melanossomas. Geralmente, após um mês de uso, aparece o resultado clareador da HQ. A despigmentação conseguida com uso da HQ é reversível após interrupção do tratamento. (MANZOTTI; FELIPE, 2013).

A HQ é uma substância de alta suscetibilidade, fácil oxidação quando exposta a luz e na presença de oxigênio, formando inicialmente uma quinona de coloração amarela que, posteriormente, sofre oxidação, para hidroquinona. Esta forma é instável e se polimeriza originando produtos de coloração marrom escuro, dando ao creme um aspecto desagradável e não exercendo a ação de despigmentante. (FARINELLI, 2009).

Para que haja estabilidade das formulações contendo HQ é necessário que seja incorporada antioxidante metabissulfito de sódio ou vitamina C e um agente sequestrantes, como o ácido etilenodiamino tetra-acético dissódico (EDTA- Na₂), para evitar o escurecimento e a perda da ação despigmentante. O potencial hidrogeniônico (pH) de estabilidade da hidroquinona varia entre 4,5 e 5,0. Temperaturas baixas diminuem, a velocidade da oxidação, por isso é recomendável conservar os seus cremes em geladeira. Para prevenir a oxidação da HQ, necessita-se armazenar em bisnagas metálicas os cremes de HQ, para proteger da ação da luz, pra que não haja a oxidação. (ZOCOLER, 2009).

Assim, torna-se importante o conhecimento das preparações farmacêuticas dermocosméticas utilizadas à base de HQ, principalmente para formas

farmacêuticas na manipulação como as associações com os antioxidantes frequentemente utilizados, evidenciando os cuidados necessários de preparação, acondicionamento desse produto, pH e uso adequado da HQ.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Discorrer sobre a Hidroquinona.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comentar os aspectos da HQ;
- Descrever sobre a hiperpigmentação;
- Transcrever o mecanismo de ação HQ;
- Apresentar alguns aspectos da HQ manipulada;
- Relatar a importância de utilizar antioxidantes.

3. METODOLOGIA

Este estudo é do tipo revisão de literatura, que decorreu o assunto em matérias já elaboradas por autores, como artigos científicos, livros, teses que abordassem o assunto discorrido. A estratégia foi realiza por meio de busca eletrônica nos bancos de dados como: *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) Biblioteca Júlio Bordignon da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Google acadêmico. Através dos termos: Hidroquinona, Estabilidade da hidroquinona, Hidroquinona manipulada, Oxidação da hidroquinona, Despigmmentantes, Antioxidantes. Foram selecionados 62 artigos, para delimitar a pesquisa foi utilizado 1 livro e 27 artigos como critério a relevância e a afinidade com o tema da pesquisa .

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 GENERALIDADES DA HIDROQUINONA

A HQ (1,4- benzenodiol), cuja estrutura química é mostrada na (Figura 1), é um potente agente despigmentante, é manipulada nas farmácias magistrais para uso tópico no tratamento de hiperpigmentação. (SILVA; LIMA, 2013).

É utilizada topicamente no tratamento de despigmentação de manchas dermatológicas como melasmas, sardas, lentigos senis, hiperpigmentação pós-inflamatória. Ela atua como um substrato da tirosinase, competindo com a tirosina e inibindo a formação de melanina. A hidroquinona é um dos despigmentantes mais utilizados na terapêutica dermatológica nas mais diversas formas farmacêuticas de uso tópico tais como loções, cremes e géis. (ROCHA; PRISCILA; FERRARI, 2011).

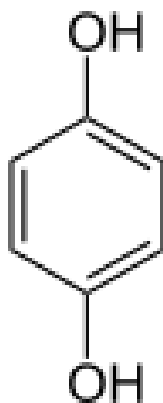


Figura 1- Estrutura química hidroquinona, 1,4 benzenodiol ou *p*-diidroxibenzeno

Fonte:<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hydrochinon.svg>

O primeiro pesquisador a descrever a HQ, foi Woehler em 1844, que acrescentou hidrogênio à 1,4- benzoquinona obtendo por via sintética o 1,4-dihidroxibenzeno. Encontra-se naturalmente em várias plantas como nas folhas de uva-ursi, algumas espécies de pêra, vegetais, frutas, café, chá, cerveja e vinho. (GARCÍA, 2004).

A HQ foi primeiramente observada durante a 2ª Guerra Mundial, após a despigmentação da pele dos operários que trabalhavam na indústria de borracha, que manuseavam monobenziléter de HQ. (FARINELLI, 2009).

É um composto fenólico adquirido da metabolização endógena do benzeno, e importante em diversos procedimentos biológicos e industriais, como na produção de papel, revelador fotográfico, alimentos e plantas medicinais, na aplicação de cosméticos para o clareamento da pele. (PINEDO, 2009).

4.2 PROPRIEDADES FÍSICO – QUÍMICAS DA HIDROQUINONA

Quimicamente é conhecida como 1,4 benzenodiol ou *p*-diidroxibenzeno cuja estrutura química, é um fenol que se apresenta como um cristal branco ou incolor, sabor adocicado e cristalino em formas de agulhas ou circulares que se tornam escuro a exposição ao ar. Sua fórmula molecular é $C_6H_6O_2$ e seu peso molecular é de 110,11 g/mol. Apresenta ponto de fusão entre 170°C a 171°C. A faixa de ebulição, entre 285 e 287°C. É solúvel em 14 partes de água, facilmente solúvel em etanol e éter etílico, solúvel em clorofórmio e praticamente insolúvel em benzeno. (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013).

4.3 HIPERPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA TRATADA COM HIDROQUINONA

A hiperpigmentação é uma disfunção pigmentar cutânea o escurecimento da pele, uma parte sofrem uma alteração em sua cor e ficando mais escuras do que o normal, em geral, são variantes da tonalidade marrom, existe várias manifestações que são conhecidas como cloasma, dermatite por perfume, sardas, entre outras, as mais relatadas são as, pós-inflamatórias e também o melasma. Essa hiperpigmentação ocorre porque há um aumento na deposição de melanina na pele. (MENDONÇA, 2014).

Encontramos os melanócitos situados na epiderme (Figura 2), situada junto à camada basal. A especialização dos melanócitos é a produção de melanina que e um dos fatores que dá cor a pele e os pelos. A mielanina é um polímero orgânico sintetizado a partir do aminoácido tirosina, que tem duas importantes funções

protetoras para nosso organismo: absorver parte da energia da radiação ultravioleta da luz solar e neutralizar radicais livres. Todas as pessoas, independentemente da cor da sua pele, contém mais ou menos a mesma quantidade de melanócitos, o que diferencia a cor da pele é quantidade de melanina contida nos melanócitos, e não a quantidade de células de melanócitos. A exposição ao sol escurece a pele porque, o sol estimula a produção de melanina. (AMBIS, 2004).

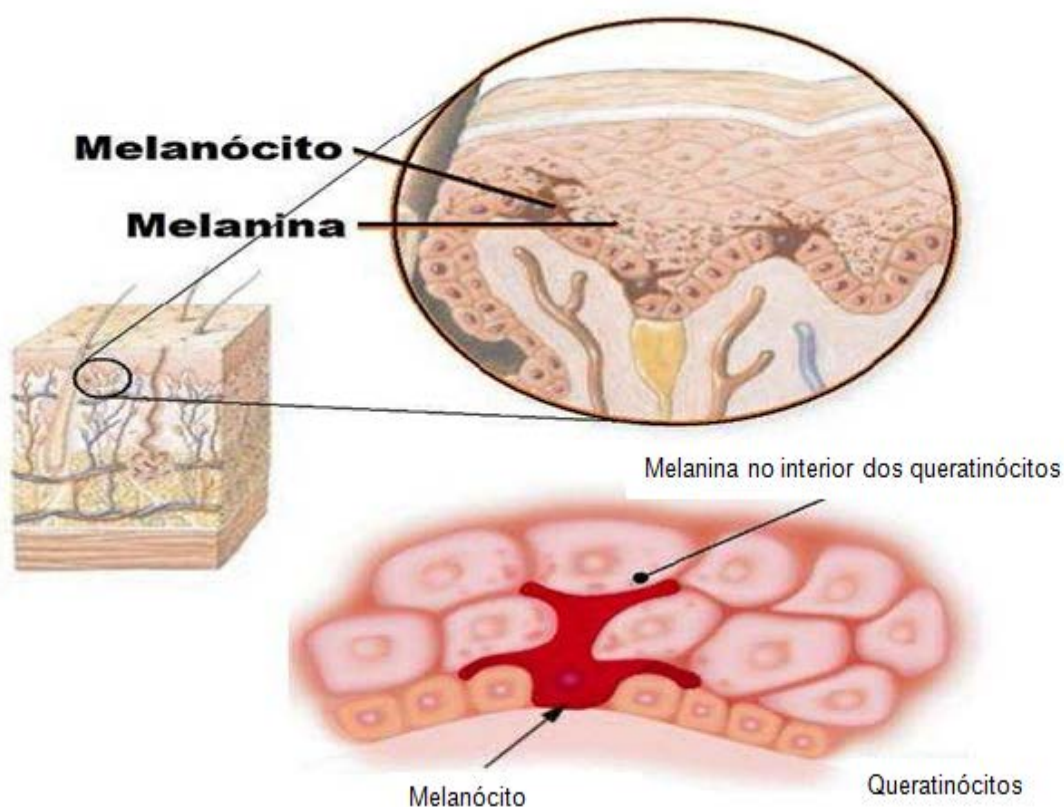


Figura 2 - Estrutura da pele localização dos melanócitos e melanina

Fonte: Adaptado de <http://www.infoescola.com/bioquimica/melanina/>

Os melanócitos produzem a melanina que é armazenada nos melanossomas que está localizada dentro dos queratinócitos. Os melanossomas contêm uma enzima chamada tirosinase que contém cobre, essa enzima que é responsável pela conversão da L-tirosina em L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) e, desta, em L-dopa-quinona, no mecanismo de síntese da melanina. É conhecido que o melasma é uma alteração funcional do melanócito, em que uma desordem na cadeia enzimática que leva a hiper melanose. (OLIVEIRA MONTEIRO, 2012).

O melasma (Figura 3) é a hiperpigmentação mais conhecida por suas manchas, esse pigmento escuro é produzido pelos melanócitos. Quando ocorre desordem no processo melanogênese, pode causar hiperpigmentação. As hiperpigmentações podem surgir devido fatores que influenciam a melanogênese como fator genético, fator hormonal, uso de anticoncepcionais, gravidez, terapia de reposição hormonal, ação dos raios Ultravioleta. (ROCHA; PRISCILA; FERRARI,2011).



Figura 3- melasma caso grave com lesões intensas nas regiões frontais e molares

Fonte:<http://www.britishskinfoundation.org.uk/SkinInformation/AtoZofSkindisease/Melasma.aspx>

4.4 MECANISMOS DE AÇÃO DA HIDROQUINONA

Os estudos compreendem que o mecanismo de ação da HQ começa, após o contato com a pele. A HQ tem como a ação na inibição da formação de melanina, acelerando a degradação dos melanossomas, ao mesmo tempo em que afeta o metabolismo celular das membranas lipoprotéicas das organelas citoplasmáticas fazendo com que elas se rompam. (GARDONI et al., 2004).

A HQ é um composto químico hidroxifenólico que inibe a conversão da 3,4 (DOPA), á melanina por meio da inibição da enzima tirosinase. Também pode ter interferência na formação ou degradação de melanossomas e inibidor da síntese de ácido ribonucleico (RNA) e ácido desoxirribonucleico (DNA) dentro de melanócitos. Sua similaridade química com certos precursores de melanina (tirosina e dihidroxifenilalanina) explica a sua capacidade de ser metabolizada em melanócitos bem como sua ação seletiva a melanogênese. A HQ desempenha o papel despigmentante pela ação melanocitotóxica, causando diminuição da população de melanócitos, e por sua ação direta sobre a tirosinase, diminuindo a produção de pigmento melânico. (MENDONÇA, 2014).

4.5 RELEVÂNCIAS NA MANIPULAÇÃO DA HIDROQUINONA

A Farmácia Magistral representa uma importante parte do mercado farmacêutico brasileiro, no qual este setor de produtos diferenciados para cada paciente é uma opção na produção de medicamentos e cosméticos para a população devido à grande variedade de seus benefícios, como ajustar a prescrição ao paciente, possibilitando a produção do medicamento de forma personalizada, possibilita a personalização das dosagens e a associação de fármacos facilitando a aderência do paciente ao tratamento, aproxima o paciente do farmacêutico para esclarecimento de dúvidas e fortalece a promoção da saúde. (BRASIL, 2007).

Nas últimas décadas a preferência pelos produtos manipulados vem aumentando significativamente. A farmácia magistral atende diversas especialidades, 18 % das formulações são emulsões dermatológicas e estéticas. (DALARMI; MIGUEL; CANSIAN, 2012).

O controle da qualidade do produto manipulado tem sido objeto de discussões e debates visando à sua credibilidade, que garanta ao consumidor eficácia e segurança. Uma das formas de avaliação da qualidade de um produto cosmético pode ser obtida através do estudo de estabilidade, que determina o período de tempo que este pode ser considerado estável, ou seja, capaz de manter-se com as mesmas características às quais foi desenvolvido. (BRASIL, 2005).

A substância HQ é a mais utilizada em produtos cosméticos nas farmácias de manipulação, principalmente para o tratamento de hiperpigmentação, associada ou não em várias concentrações, que variam entre 2 a 10% dependendo na área a ser aplicada, sendo que suas preparações podem ser em forma de géis, loções, pomadas, ou creme. A HQ quando manipulada corretamente, em relação à estabilidade ela não sofre oxidação, são necessários cuidados pra que essa não entre em oxidação, como uso antioxidante correto, manter o pH meio ácido entre 4,5 e 5,0, armazenar em bisnagas metálicas, manter a formulação em temperatura baixa. (ZOCOLER et al., 2009).

4.6 FARMACOTÉCNICA DA HIDROQUINONA

Por ser um composto fenólico de fácil oxidação, HQ é uma substância de difícil preparação farmacotécnica, devida á sua limitada estabilidade química. As informações das suas propriedades físico-químicas explicam a sua susceptibilidade a decomposição, por demonstrar como o grupamento fenol pode ser afetado pelo meio em que a HQ se encontra. A melhor base para produção de cremes é as não iônica, exemplo evita a quelação e interação dos íons com a HQ, auxiliando a manutenção da estabilidade e evita a oxidação. (BOLBRINI, 2005).

Na preparação o pH mais indicado para formulações contendo HQ encontra-se na faixa de 4,5 a 5, ou seja, levemente ácido, o tipo mais comum é a emulsão óleo/água. Em que as gotículas de óleo ficam dispersas na fase aquosa. É uma emulsão bastante usada por que contêm características hidrofílicas, o fármaco é absorvido de maneira bem rápida (baixo conteúdo de óleos) e fácil remoção da superfície da pele. (ZONON, 2010).

4.7 ESTABILIDADES DA HIDROQUINONA

A preparação magistral normalmente apresenta associação de grande número de ativos, o que poderá comprometer a estabilidade final e, conseqüentemente, o prazo de validade estabelecido, dentre os vários fatores como

intrínsecos que afetam a estabilidade de matérias-primas e do produtos acabados, os mais comumente encontrados são a hidrólise e a oxidação além de que, normalmente, o aumento da temperatura acelera os processos de degradação química. (NICOLETT; COSTA; COSME, 2009).

A HQ tem sua estabilidade afetada na manipulação por sua interação a outros princípios ativos, é sensível à presença de íons metálicos especialmente de ferro, cobre e níquel é indesejável devido às suas reações com várias substâncias orgânicas, provocando alterações na cor e na textura do cosmético. Para que isso não ocorra são usados sequestrantes, que capturam e imobilizam os íons metálicos. Um dos sequestrantes mais comuns na indústria de cosméticos é o EDTA, ácido etilenodiamino-tetracético . (KATO; SOUZA; GOMES, 2010).

Conforme a ANVISA (2004), alterações podem ser classificadas em intrínsecas, quando determinadas por fatores, incompatibilidade física, Incompatibilidade química, pH, reações de Óxido-redução, reações de Hidrólise, Interação entre ingredientes da formulação, interação entre ingredientes da formulação e o material de acondicionamento à formulação. E os extrínsecos, quando determinadas por fatores externos como tempo, temperatura, luz e oxigênio. HQ deve ser envasada em bisnaga metálica, sendo essa adequada por retardar o processo oxidativo, pelo fato de reduzir o contato com ar, e também protege a formulação da luz. Ao mesmo tempo devem ser adicionadas substâncias antioxidantes na formulação, a fim de retardar o processo oxidativo. (BRASIL, 2004).

4.8 IMPORTÂNCIA DE SE UTILIZAR ANTIOXIDANTES NA FORMULAÇÃO DE HIDROQUINONA

Antioxidantes são substâncias que impedem o surgimento ou a propagação das reações de oxidação. Os antioxidantes podem agir sequestrando oxigênio ou interrompendo a reação em cadeia, na tentativa de retardar o processo oxidativo são utilizadas agentes antioxidantes nas formulações, substâncias que agem retardando esse processo evitando assim o escurecimento e a perda da ação. A escolha de um antioxidante exige que este seja estável, compatível com os demais componentes da fórmula. (NUNES, 2010).

Preparações com HQ são de fácil oxidação, por isso é de grande importância à utilização de antioxidantes para evitar o escurecimento da formulação. Temos os seguintes antioxidantes para sistemas aquosos, o metabissulfito de sódio que é o mais recomendável e compatível para preparação da HQ, mas também algumas combinações como as vitaminas C. Para formulações oleosas temos hidroxibutiltolueno (BHT), bissulfito de sódio. (VALLE; CHIAVEGATTO, 2013).

A presença de íons metálicos nos cosméticos especialmente de ferro, cobre e níquel é indesejável devido às suas reações com várias substâncias orgânicas, provocando alterações na cor e na textura do cosmético. Para que isso não ocorra são usados sequestrantes, que capturam e imobilizam os íons, para que não haja a quelação de íons metálico na formulação é necessário o uso de agente sequestrantes tal como o ácido etilendiamino tetra-acético dissódico (EDTA- Na_2). (FRIZON, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os aspectos observados sobre a hiperpigmentação sobre a pele, entendemos que independente da sua intensidade ou localidade, é preciso reverter essas alterações que os distúrbios ocasionam. Para o tratamento é necessário um despigmentante, agente clareador cutâneo que cause diminuição da síndrome da melanina pela enzima tirosinase.

Estudos comprovam o efeito terapêutico benéfico das formulações contendo HQ, para o tratamento de distúrbio da hiperpigmentação da pele.

Levando-se em consideração os aspectos da substância química da HQ, ela apresenta ação despigmentante muito eficiente, sendo uma das substâncias mais prescritas por dermatologistas para o tratamento de hiperpigmentação.

Em virtude do que foi mencionado no preparo da HQ na tentativa de retardar o processo oxidativo, utilizamos agentes antioxidantes e sequestrantes nas formulações, ou seja, substâncias que agem retardando esse processo e evitando o escurecimento e a perda da ação da HQ. Pode-se concluir que a utilização de antioxidantes corretos são necessários para melhorar a estabilidade para formulações contendo HQ.

Portando para que ocorra o efeito terapêutico da HQ no tratamento, é importante que o farmacêutico ao manipular uma formulação contendo HQ tenha conhecimento sobre suas características físico- químicas.

REFERÊNCIAS

AMABIS, José Marinho, **Origem da vida, - Citologia e histologia- Reprodução e desenvolvimento**. Biologia das Células/Gilberto Rodrigues Martho, Conteúdo V.1. - 2.ed.-São Paulo: Moderna, 2004.p.273-275.

BOLDRINI, Fernando. Obtenção E Caracterização Do Complexo Molecular Hidroquinona/Beta-Ciclodextrina E Estudo Do Uso Dermatológico. **Repositório Institucional UNESPE** Universidade de São Paulo UNESPE Programa de pós-graduação, 2010. Disponível em:< http://www2.fcfar.unesp.br/Home/PosGraduacao/CienciasFarmaceuticas/FERNAN DO_BOLDRINI-completo.pdf>. Acesso em 10 maio 2015.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Volume 1 Maio 2004**. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos.Disponível em: <Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos-Anvisa <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/series/cosmeticos.pdf>>. Acesso em 08 abril 2015.

BRASIL, **Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005**. Guia para realização de estudos de estabilidade.Disponível em:<<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/0105recomendada.pdf>>. Acesso em 13 abril 2015.

BRASIL. **Ministério da Saúde. RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007**. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiniais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 09 out. 2007. Disponível em: <<http://portal.crfsp.org.br/juridico-sp42924454/legislacao/2596-resolucao-rdc-no-67-de-08-de-outubro-de-2007-anexos-iii-e-iii.html>> Acesso em 29 abril 2015.

DALARMI, Luciane; MIGUEL, Marilis Dallarmi; CANSIAN, Fernanda Colombi. Desenvolvimento De Emulsão Dermatocósmética Contendo Manteiga De Manteiga De Manga (Mangifera indica L.) 2012. **Visão Acadêmica**, v. 13, n. 1. Disponível em

<http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs/index.php/academica/article/viewArticle/30017>. Acesso em 22 março 2015.

OLIVEIRA MONTEIRO, Érica de. Melasma: abordagem tópica. Dermatologista. Colaboradora da Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia (UNICCO) do Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). **RBM Jun 12 V 69 Especial Cosmiatria 2**. p.12 a 15. 2012. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=5053&fase=imprime>. acesso em 18 de maio de 2015.

FARINELLI, Juliane. Avaliação, modificação e validação de metodologia para estudo de estabilidade de hidroquinona em creme. **Repositório Institucional UNESP**, 2009. Disponível em: <<http://repositorio.unesp.br/handle/11449/91702>>. Acesso em 23 fevereiro 2015.

FRASSON, A. P.; CANSSI, C. M. Análise da qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/RS. **Rev. ciênc. farm. básica apl**, v. 29, n. 2, p. 195-199, 2008. Disponível em:<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=514288&indexSearch=ID>>. Acesso 20 março de 2015.

FRIZON, Taciana. Comportamento Molecular Da Hidroquinona Em Preparações Farmacêuticas. Universidade Católica De Goiás Universidade Estadual De Goiás Centro Universitário De Anápolis. 2010. **Tede biblioteca**. Disponível em: <http://tede.biblioteca.ucg.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=728>. Acesso 27 março 2015.

GARCÍA, Pedro López. Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de hidroquinona em cosméticos e medicamentos. **Digital Library USP, 2004**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. <Disponível em:<<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-13052009-160111/en.php>>. Acesso em 04 março 2015.

GARDONI, Benilda et al. Avaliação clínica e morfológica da ação da hidroquinona e do ácido fítico como agentes despigmentantes. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 23, p. 297-303, 2004. Disponível em: <[http://www.dermatofuncional .cl/wp-content/uploads/2015/03/Evaluacion-clinica-y-morfologica-post-aplicacion-de-hidroquinona-y-despigmentantes-BR2.pdf](http://www.dermatofuncional.cl/wp-content/uploads/2015/03/Evaluacion-clinica-y-morfologica-post-aplicacion-de-hidroquinona-y-despigmentantes-BR2.pdf)>. Acesso em 10 abril 2015.

KATO, Fabiana Polidorio; SOUZA, Mariane Dos Santos; GOMES, Ana Julia Pereira Santinho. Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 2, p. 199-203, 2010. Disponível em: <[http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php /CienFarm/article/viewArticle/1085](http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/CienFarm/article/viewArticle/1085)>. Acesso em 26 abril 2015.

MANZOTTI, Lenon Rocha; FELIPE, Daniele Fernanda. Avaliação da Qualidade de Formulações Contendo Hidroquinona Manipuladas em Farmácias de Maringá-PR. **Saúde e Pesquisa**, v. 6, n. 3, 2013. Disponível em: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/2631>>. Acesso em 20 fevereiro 2015.

MENDONÇA, Cândida Maria Soares de. Estudo de compatibilidade e estabilidade térmica do ácido retinóico, hidroquinona e excipientes por análise térmica. **Repositório Institucional**, p.93. 2014. Dissertação Mestrado em Bioanálises e Medicamentos - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014. Disponível em:<<http://www.repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/13505>>. Acesso 09 janeiro 2015.

NICOLETTI, Maria Aparecida; COSTA, Ellen Penteadó; COSME, Kleber Zimmermann. Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizante, como parâmetro indicativo de instabilidade em emulsões. **Revista Saúde-UnG**, v. 3, n. 1, p. 16-22, 2009.<Disponível em: <http://www.revistas.ung.br/index.php/asude/article/viewArticle/256>>. Acesso em 28 março 2015.

NUNES, Tatiane Da Silva. Avaliação Da Metodologia De Dissolução Em Saco Plástico Para Produção De Cremes De Hidroquinona Em Farmácia Magistral. **Biblioteca UNESC net**. Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC. 2010. Disponível em: <http://www.bib.unesc.net/biblioteca/sumario/000051/00005136.pdf>>. Acesso em 17 março 2015.

PINEDO, Fernanda Júdice. Efeitos da hidroquinona sobre atividades funcionais da célula endotelial e de neutrófilos. 2009. **Digital libraly** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-15012010-130114/en.php>>. Acesso em 17 maio 2015.

ROCHA, Mendes; PRISCILA, Layanne; FERRARI, Geysa Freitas. A Hidroquinona No Tratamento Do Melasma. **UNINGÁ Review**, v. 5, n. 3, 2011. Disponível em <<http://web.b.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype> e >. Acesso em 21 março 2015.

SILVA, José Alexsandro; LIMA, Igor Prado De Barros. Avaliação Da Influência Do Etanol E Propilenoglicol Como Solventes Sobre As Características Químicas E Físico-Químicas De Uma Formulação De Creme De Hidroquinona. **Infarmacia Ciências Farmacêuticas**, v. 16, n. 13/14, p. 66-69, 2013. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/72/i03-infavaliacaoinflu.pdf>>. Acesso em 26 março 2015.

VALLE, Bianca da S.; CHIAVEGATTO, Luís F. Estabilidade De Formas Magistrais Com Hidroquinona. **Revista FARMA**. 2013. Disponível em:< <http://fsafarma.com.br/w-p-content/uploads/2013/08/2.-artigo-tcc-hidroquinona.pdf>>. Acesso em 02 março 2015.

ZANON, Andréa Baldasso. Aspectos teóricos e práticos sobre a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas em farmácia. **Repositório Digital**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010. Disponível em:< <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/26791>>. Acesso em 13 maio 2015.

ZOCOLER, Marcos Alberto et al. Avaliação Da Qualidade De Cremes Dermatológicos Manipulados Na Cidade De Marília (SP). In: **Colloquium Vitae**. 2009. p. 30-37. <Disponível em <http://revistas.unoeste.br/revistas/ojs/index.php/cv/article/viewArticle/156>>. Acesso em 18 janeiro 2015.